FACULTÉ DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY

1920-1921. 2e Série. N° 140.

ACROMÉGALIE

AVEC

SYNDROME POLYGLANDULAIRE

Étude de physio-pathologie clinique d'un cas d'acromégalie complexe

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le Vendredi 17 Décembre 1920

POUR OBTENIR LE DIPLOME DE

Docteur de l'Université de Nancy

MENTION « MÉDECINE »

PAR

Mlle BRINTCHEVA (Bogdana-Stoïanova)

Née le 9 Mai 1894, à Sofia (Bulgarie)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. ÉTIENNE, professeur..... *Président.*

HOCHE, professeur..... } *Juges.*

BINET, agrégé..... }

FAIRISE, agrégé..... }

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'Enseignement médical.

NANCY

IMPRIMERIE NANCÉIENNE, 15, RUE DE LA PÉPINIÈRE

1920

FACULTÉ DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY

1920-1921. 2e Série. No 140.

ACROMÉGALIE

AVEC

SYNDROME POLYGLANDULAIRE

Étude de physio-pathologie clinique d'un cas d'acromégalie complexe

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le Vendredi 17 Décembre 1920

POUR OBTENIR LE DIPLOME DE

Docteur de l'Université de Nancy

MENTION « MÉDECINE »

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

PAR

Mlle BRINTCHEVA (Bogdana-Stoïanova)

Née le 9 Mai 1894, à Sofia (Bulgarie)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. ÉTIENNE, professeur..... *Président.*

HOCHE, professeur..... } *Juges.*

BINET, agrégé..... }

FAIRISE, agrégé..... }

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'Enseignement médical.

NANCY

IMPRIMERIE NANCÉIENNE, 15, RUE DE LA PÉPINIÈRE

—

1920

FACULTÉ DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY

Doyen : M. E. MEYER, ✻, I ✪.
Assesseur : M. WEISS, O ✻, I ✪.
Doyen honoraire : M. F. GROSS, O ✻, I ✪.
Professeurs honoraires : MM. BEAUNIS, O ✻, I ✪ ; NICOLAS, ✻ I ✪ ; PRENANT, ✻, I ✪ ; F. GROSS, O ✻, I ✪ ; CHRÉTIEN, I ✪ ; HERRGOTT, ✻, I ✪.

Professeurs : MM.

Clinique chirurgicale	WEISS, O ✻, I ✪.
Chimie médicale et toxicologie	GARNIER, I ✪.
Hygiène	MACÉ, I ✪.
Physiologie	E. MEYER, ✻, I ✪.
Clinique médicale	SIMON, I ✪.
Histoire naturelle médicale	VUILLEMIN, I ✪.
Clinique ophtalmologique	ROHMER, I ✪.
Médecine légale	P. PARISOT, ✻, I ✪.
Clinique des maladies des enfants	HAUSHALTER, ✻, I ✪.
Anatomie pathologique	HOCHE, ✻, I ✪.
Clinique médicale	ETIENNE, I ✪.
Clinique chirurgicale	VAUTRIN, ✻, I ✪.
Clinique des maladies syphilitiques et cutanées	L. SPILLMANN, ✻, I ✪.
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie	FROŒLICH, ✻, I ✪.
Physique médicale	LAMBERT, I ✪.
Clinique obstétricale et Accouchements	FRUHINSHOLZ, ✻, I ✪.
Histologie	COLLIN, I ✪.
Anatomie descriptive	LUCIEN, ✻, I ✪.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	JACQUES, ✻, I ✪.
Clinique des voies urinaires	ANDRÉ, ✻, I ✪.

Chargés de cours complémentaires : MM.

Médecine opératoire	MICHEL, ✻, I ✪, agrégé libre.
Clinique chirurgicale élémentaire (1)	MICHEL, ✻, I ✪, agrégé libre.
Clinique des maladies mentales	PARIS, ✪.
Clinique des maladies des vieillards	RICHON, ✻, I ✪, agrégé libre.
Pathologie interne	RICHON, ✻, I ✪, agrégé libre.
Accouchements	S. REMY, A ✪, agrégé libre.
Clinique des maladies tuberculeuses (1)	PERRIN, I ✪, agrégé.
Thérapeutique	PERRIN, I ✪, agrégé.
Clinique des maladies tuberculeuses (1)	J. PARISOT, ✻, I ✪, agrégé.
Pathologie expérimentale et pathologie générale	J. PARISOT, ✻, I ✪, agrégé.
Pathologie externe	BINET, I ✪, agrégé.
Clinique médicale élémentaire (1)	CAUSSADE, A ✪, agrégé.
Clinique d'électrothérapie	N.

Agrégés en exercice

MM. ROBERT, I ✪.	MM. J. PARISOT, ✻, A ✪	MM. JOB, A ✪.
BINET, I ✪.	FAIRISE, A ✪.	JEANDELIZE, A ✪.
PERRIN, I ✪.	CAUSSADE, A ✪.	P. MATHIEU, A ✪.
THIRY, ✻, I ✪.	BARTHÉLEMY, ✻, A ✪.	PECH, ✻, I ✪.

Agrégés libres

MM. G. GROSS, ✻, I ✪ ; FÉVRIER, G O ✻, I ✪ ; MICHEL, ✻, I ✪ ; RICHON, ✻, I ✪ ; S. REMY, A ✪ ; BUSQUET, I ✪.

M. H. COIFFARD, I ✪, Secrétaire.
M. LAMBERT DES CILLEULS, ✻, Ⓜ, I ✪, Secrétaire honoraire.

(1) Fondation de l'Université.

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ni les approuver ni les improuver.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

Faible témoignage d'affection et de reconnaissance

A MES SŒURS ET FRÈRES

MEIS ET AMICIS

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR GEORGES ÉTIENNE

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE

A MON MAITRE

M. LE PROFESSEUR VAUTRIN

PROFESSEUR DE CLINIQUE CHIRURGICALE

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

A MES JUGES

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ

AVANT-PROPOS

Nous allons quitter la France. Partirons-nous sans adresser une pensée de profonde reconnaissance à M. le Professeur Vautrin, au maître si bon qui facilita notre séjour à Nancy pendant la grande guerre. Lui, qui eut confiance dans nos sentiments si pleinement français, sut, en nous prenant sous sa paternelle protection, éviter bien des heurts, adoucir souvent des moments de tristesse. Rentrée dans notre pays, nous saurons nous souvenir et nous essayerons aussi de mettre à profit son enseignement remarquable, que nous suivions avec tant d'intérêt.

L'heureuse étoile qui nous avait conduite auprès de M. le Professeur Vautrin nous amena auprès de M. le Professeur Georges Etienne. Il nous ouvrit son service avec cette bonté simple et aimable qui lui est toute particulière. Avec lui, nous avons apprécié l'homme de science, le chercheur qui s'intéresse à tout et qui ne dédaigne pas de descendre jusqu'à l'élève pour le suivre d'un œil attentif dans ses humbles travaux. Nous lui devons tout notre enseignement médical, et notre reconnaissance pour lui est bien malhabile à s'exprimer.

La guerre terminée, M. le Professeur Hoche et M. le Professeur G. Gross nous reçurent dans leurs services. Nous remercions M. le Professeur Hoche pour son amabilité à notre égard.

Nous voyons encore M. le Professeur Gross, consciencieux,

scrupuleux même, mais bienveillant toujours, d'une bienveillance souriante qui mettait un peu de douceur au milieu de tant de misères. Comme ceux qu'il a soignés, comme tous ceux qui l'ont connu, nous regrettons encore son départ.

Ne dirons-nous pas aussi un reconnaissant merci à M. le Professeur Fairise, pour toutes les marques de sympathie qu'il nous a témoignées; à MM. les Professeurs Vuillemin et Macé, qui, en donnant une si savante impulsion à leur enseignement, ont su nous intéresser à la Parasitologie et la Bactériologie; à M. le Professeur Binet, que nous avons été heureuse d'aider quelquefois dans son service de chirurgie.

Notre dernier mot de gratitude sera pour la Maison de Secours elle-même, pour cet asile si sombre par ses grands murs, si lumineux pourtant de belle charité. Un peu désemparée en quittant l'Hôpital, nous avons trouvé, à la Maison de Secours, un accueil franchement affectueux, qui nous fit le plus grand bien. Nous ne pouvons dire toutes les délicates attentions dont nous avons été l'objet et dont nous garderons une éternelle reconnaissance à M^me^ la Supérieure. Nous avons vécu au milieu de ses religieuses une vraie vie de famille, où nous avons puisé les plus beaux exemples de dévouement et d'abnégation.

INTRODUCTION

En passant sous silence quelques observations éparses et incomplètes, dont les symptômes rappellent plus ou moins le syndrome de l'acromégalie, mais qu'on a classé plutôt dans les bizarreries de la nature que comme une entité morbide bien définie, on est en droit de dire que le syndrome acromégalique date de la description magistrale de Pierre Marie (61), en 1886. Cette description a créé un vaste champ où de nombreux travaux ont été faits, où de nombreuses recherches ont été entreprises. Et les observations des nouveaux cas ont afflué de toutes parts, en compliquant et en complétant l'image classique esquissée par celui qui a bien mérité que la maladie porte son nom.

Peu de temps après, au cours de la même année, Spillmann (P.) et Haushalter ont observé, dans les environs de Nancy, un cas acromégalique type. Si toutes ces nombreuses observations n'ont pas ajouté beaucoup de faits nouveaux au tableau symptomatique du syndrome, il n'en est pas de même pour sa pathogénie. La clinique, d'accord avec des recherches expérimentales, sous le contrôle des minutieuses études embryologiques, histologiques et anatomo-pathologiques, a sensiblement modifié les conceptions pathogéniques des premiers temps.

Au début, les auteurs, frappés à l'autopsie des sujets acromégaliques par le volume exagéré d'un organe ou la persistance, après le délai physiologique, d'un autre, ou

enfin par les modifications d'un troisième, ont pris, soit ce volume, soit cette persistance, soit ces altérations pathologiques pour base, sur laquelle ils ont échafaudé leurs théories, qui ont dû expliquer la genèse des troubles profonds de cette maladie. Ainsi Klebs a émis l'hypothèse que l'acromégalie résulte d'une angiomatose thymique; Massalongo (76), de son côté, croit qu'elle résulte de la persistance du thymus et de l'hypophyse, les organes qui joueraient un rôle important dans la vie fœtale. Freund et Vestraeten (76) ont attribué cette maladie à l'inversion de l'évolution de la vie génitale, soit dans le sens du développement précoce et exagéré, soit au contraire dans le sens du retard et de l'insuffisance. Pour d'autres, comme Recklinghausen, Holschewnikow (76), l'acromégalie serait une affection tropho-neurotique qui aurait pour point de départ, et pour substratum anatomique, l'altération du système nerveux central et périphérique.

Un grand pas en avant a été fait par Pierre Marie, qui a été l'initiateur de la théorie de dystrophie systématique. Cette dystrophie serait, d'après lui, homologue au myxœdème, en ce sens que des relations analogues existeraient entre cette dystrophie et un organe à fonction trophique, comme celles qui existent entre le myxœdème et certaines lésions du corps thyroïde. Etant donné que les constatations nécropsiques ont noté constamment une augmentation de volume de l'hypophyse, quelques auteurs, en premier lieu Pierre Marie, ont été amenés à voir des relations de cause à effet entre cette hypertrophie hypophysaire et le syndrome acromégalique. Au début, on s'est contenté de mentionner l'existence de la tumeur pituitaire, en insistant seulement sur la constance de celle-ci

au cours de l'acromégalie. Mais plus tard la fréquence des symptômes d'hypertension cranienne, dans l'histoire des malades, a suscité de nombreuses discussions pour établir si la tumeur hypophysaire est la signature d'un hyperfonctionnement ou d'un hypofonctionnement. En effet, les travaux ultérieurs ont montré que la notion simple de la tumeur est insuffisante, parce qu'elle n'est pas spécifique au syndrome de l'acromégalie, mais à bien d'autres syndromes encore, que l'on a isolés plus tard. Ainsi, quatorze ans après la description de Pierre Marie, en 1900, Babinski, a publié, dans la *Revue Neurologique*, un cas de tumeur hypophysaire sans aucun signe acromégalique, chez une fillette qui a présenté une adipose généralisée. L'année suivante, Frœlich a décrit un nouveau syndrome à propos de plusieurs cas, en tout point semblables à celui de Babinski, la coexistence de la tumeur hypophysaire avec adiposité, arrêt de développement des caractères génitaux primaires et secondaires; ce syndrome a été appelé *dystrophie adiposo-génitale de Frœlich.*

D'autre part, on a observé des cas d'acromégalie sans tumeur hypophysaire. Ces faits ont singulièrement compliqué et ont même mis en doute les relations pathogéniques entre l'acromégalie et la tumeur hypophysaire. Egalement de nouveaux syndromes cliniques, en rapport avec une lésion hypophysaire, ont été décrits. Nous n'en signalerons que quelques-uns, nous réservant d'en parler plus tard avec quelques détails. On a isolé successivement : le nanisme d'origine hypophysaire, l'infantilisme de même origine, le diabète sucré et insipide hypophysaire, sans parler du gigantisme. Il est facile de se rendre compte que ces syndromes nouveaux ont beaucoup compliqué la

conception de la pathogénie hypophysaire de l'acromégalie qui a été énoncée. Il fallait mettre de l'ordre dans ces syndromes, établir leur valeur étiologique et pathogénique, comme leurs relations réciproques avec la lésion hypophysaire. La clinique, à elle seule, malgré l'esprit intuitif qui l'a guidé dans ses observations, n'était pas en possibilité d'aboutir au résultat. Pour ce faire, on a dû commencer par l'étude approfondie de l'histogénèse du corps pituitaire, continuer par l'étude également détaillée de l'histologie normale et pathologique de la glande. Enfin, pour se rendre un compte plus ou moins exact du rôle physiologique d'abord et pathologique ensuite de cet organe minuscule, une série d'expériences ont été entreprises, soit sur l'hypophyse même, soit avec son extrait. Malgré les difficultés techniques, ces expériences, souvent ingénieuses, ont apporté assez de lumière sur le rôle physiologique important de l'hypophyse, ce qui a permis de comprendre plus facilement la pathogénie des différents syndromes cliniques, en relations intimes avec les lésions hypophysaires. Ainsi a-t-on distingué les altérations de l'hypophyse en altérations hyperplasiques se traduisant par l'hyperfonctionnement de l'organe, et en altérations destructives aboutissant à son hypofonctionnement et exprimant l'insuffisance fonctionnelle, tout en réservant une place à l'hyperactivité fonctionnelle sans substratum anatomique appréciable à nos moyens d'investigation.

En outre, on s'est aperçu que la symptomatologie est fort variable suivant le siège de la tumeur, étant donné que les deux parties constitutives de la glande — embryologiquement et anatomiquement si distinctes — ont chacune un rôle physiologique pour ainsi dire spécifique. De

cette façon, on a cru pouvoir conclure que le lobe antérieur régit, avec d'autres glandes endocrines, la morphogénèse de l'organisme, et que le lobe postérieur exerce une action importante dans l'évolution des caractères sexuels primaires et secondaires, dans le métabolisme des hydrates de carbone et des eaux, en jouant encore un certain rôle dans le maintien de l'équilibre du tonus artériel. Ainsi a-t-on commencé à envisager les syndromes connus sous le nom de nanisme hypophysaire et d'infantilisme du type Lorain non myxœdémateux, comme des troubles d'insuffisance de l'hypophyse et principalement de son lobe antérieur, tandis qu'on a considéré comme des troubles d'hyperactivité de la même partie glandulaire, le gigantisme chez l'enfant, l'acromégalie chez l'adulte.

Mais on s'est aperçu dans la suite que l'acromégalie, comme beaucoup d'autres syndromes endocriniens, ne présente pas la lésion isolée d'une seule glande à sécrétion interne, mais encore des lésions concomittantes d'autres glandes vasculaires sanguines, telles que la thyroïde, les glandes génitales, les surrénales, le thymus.

En effet, la complexité de quelques cas d'acromégalie, qui s'écartaient notablement du tableau classique, provenait de ce que des symptômes ou même des syndromes nouveaux se sont surajoutés au syndrome principal. Ces syndromes — l'étude détaillée de la physio-pathologie d'autres éléments endocriniens l'a montré — appartenaient à l'altération d'autres glandes à sécrétion interne. De cette façon, si ces cas complexes n'ont pas pu être expliqués par le dysfonctionnement d'un seul élément endocrinien, il y a lieu d'envisager la possibilité des altérations concomittantes d'autres de ces éléments, qui réagissent ou par-

ticipent en vertu de la synergie ou même de l'antoganisme physiologique régissant normalement leur fonctionnement réciproque. Ces constatations cliniques, confirmées à plusieurs reprises par l'autopsie, ont été l'origine de la conception pluriglandulaire des différents syndromes, qu'on a considérés jusque là comme uniglandulaires.

C'est surtout H. Claude (13) qui a établi le premier, en 1905, à propos d'une acromégalie complexe, dans une note communiquée à la Société de Biologie, les relations réciproques unissant les glandes vasculaires sanguines dans certains états morbides.

En 1907, en se basant sur cette nouvelle conception de la pathologie endocrinienne, on a institué (Renon (69) et Delille (22)), pour la première fois, l'opothérapie associée. Mais c'est en 1908 et 1910 que Claude et Gougerot (14), dans une série de travaux, ont donné à la théorie polyglandulaire toute l'ampleur et l'importance méritées. Ils ont même essayé d'individualiser quelques-uns de ces syndromes polyglandulaires, qu'ils ont classé en sept catégories, en se basant surtout sur les données histologiques et expérimentales. Un peu plus tard, Sourdel (78), dans sa thèse, a proposé une nouvelle classification qui a été uniquement clinique. Malgré les nombreuses observations qui documentent les deux classifications, et l'esprit critique qui les interprète, elles sont tout de même insuffisantes pour pouvoir répondre à la complexité de quelques cas cliniques, pour lesquels il faudrait peut-être créer de nouvelles catégories.

Ainsi, à côté des cas d'acromégalie relativement simples, qui ne relèvent pas nécessairement d'une pathogénie pluriglandulaire, et qu'on peut expliquer par le dysfonction-

nement de l'hypophyse seule, on a décrit des cas, plus rares, mais d'une complexité plus grande, où intervient presque la totalité des glandes à sécrétion interne. Celles-ci peuvent être lésées, soit secondairement par dysfonctionnement hypophysaire, soit simultanément, par la même cause morbide qui a déterminé la lésion principale : celle de l'hypophyse. Nous aurons l'occasion de nous en occuper un peu plus longuement au cours de ce travail. Notons en passant que ce qui a été observé pour les syndromes hypophysaires (acromégaliques ou autres) l'a été également pour d'autres syndromes endocriniens. A côté du basedowisme et de l'addisonisme (25, 27, 28) types, on a décrit des syndromes polyglandulaires, où les deux maladies ont été combinées. De même on a signalé des cas de diabète à étiologie manifestement polyglandulaire (8). On peut entrevoir déjà, par ces deux exemples, quel essor a pris la théorie polyglandulaire dans la pathologie.

Nous ne parlerons pas des abus et des erreurs qu'on a commis, dans cette voie, en voulant voir partout l'intervention polyglandulaire, ce qui a soulevé de sérieuses critiques (Gley) [33, 34]. Mais celles-ci ne peuvent nullement contester la réalité et l'authenticité des cas où le système endocrinien tout entier, ou en grande partie, a été en cause.

Dans quelques cas, il peut arriver que les troubles du système endocrinien ne restent pas isolés, mais puissent se trouver à côté des altérations de quelques glandes à sécrétion externe, ce qui complique particulièrement la symptomatologie déjà complexe par l'existence des lésions pluriglandulaires. Dans ces cas, la théorie pluriglandulaire est insuffisante à expliquer la genèse de tous les

troubles que l'on peut rencontrer. Pour rapprocher ces troubles les uns des autres et expliquer leur pathogénie, il est nécessaire de faire intervenir encore l'action du système nerveux, en particulier du sympathique, dont on connaît l'action importante sur les divers organes, ce que nous tâcherons de mettre en évidence au cours de ce travail.

Notre cher Maître, M. le Professeur Etienne, a bien voulu nous donner, pour sujet de notre thèse, l'analyse d'un cas d'acromégalie de ce genre, observée depuis quelques années dans sa clinique.

Encore une fois, nous remercions bien vivement notre Maître d'avoir bien voulu s'intéresser à nous pendant toute la durée de nos études. Ses précieuses indications, ses conseils ont guidé notre travail, qui n'aurait pu aboutir sans son aide.

Pour rendre l'analyse plus claire et pour mettre bien en relief la complexité du cas particulier que nous avons à étudier, nous nous proposons tout d'abord de passer en revue les principaux troubles de nature hypophysaire, capables d'engendrer les syndromes cliniques essentiellement différents, suivant qu'il s'agit de l'hyper ou de l'hypoactivité, suivant le siège et la localisation anatomique précise des troubles, et finalement, suivant l'âge dans lequel les troubles en question font leur apparition. Cela sera le sujet de la *première partie.*

Dans la *seconde partie*, nous analyserons avec quelques détails les altérations anatomiques et fonctionnelles des appareils endocriniens et exocrinien de notre malade.

La *troisième partie* sera consacrée à l'étude de la valeur

pathogénique de ces altérations et à la discussion de leurs relations réciproques.

Ensuite, la *quatrième partie* étudiera l'action du système nerveux sympathique dans la genèse des troubles complexes des organes touchés.

Enfin, ce travail sera terminé par les quelques conclusions qu'il nous a inspirées.

ERRATUM

Page 5, ligne 30, lire : il y a eu lieu, au lieu de : il y a lieu.

Page 26, après la ligne 14, lire :

B) Les syndromes paraissant relever de l'insuffisance de la « pars intermedia »

Page 27, ligne 16, lire : rarement, au lieu de : souvent.

Page 46, ligne 19, lire : hypotension, au lieu de : hypertension.

Page 52, ligne 17, lire : hypothyroïdie, au lieu de : hyperthyroïdie.

Page 56, ligne 14, lire : toxicité des humeurs, au lieu de : toxicité surrénalienne.

Page 63, ligne 27, lire : de celles, au lieu de : des sels.

Page 71, ligne 31, lire : de ce fait, au lieu de : dans ce fait.

Page 72, après la ligne 20, lire : ne produit pas de l'hyperhypophysie. D'autre part, contrairement à ce qu'on pourrait attendre, l'hyperactivité ovarienne,...

Page 76, ligne 23, lire : la quatrième, au lieu de : la troisième.

Page 77, ligne 22, lire : hypertension, à côté d'un élément hypophysaire et rénal qu'elle contient,...

Page 85, ligne 6, lire : hypoactivité, au lieu de : hyperactivité ; ligne 24, lire : glycémie, au lieu de : glycérine.

Page 86, ligne 30, lire : antitoxique, au lieu de : antitonique.

Page 88, ligne 2, lire : physiologique et pathologique...

Page 89, ligne 3, lire : non antagonisme, au lieu de : leur antagonisme.

Page 96, ligne 18, lire : au-dessous, au lieu de : au-dessus.

Page 98, ligne 6, lire : stimuler le sympathique, au lieu de : les stimuler ; ligne 23, lire : énorme, au lieu de : onéreuse.

Page 101, ligne 2, lire : enophtalmie, au lieu de : exophtalmie ; ligne 27, lire : ses modifications, au lieu de : ces modifications.

Page 102, ligne 24, lire : hypersurrénalie, au lieu de : hypersurrénale.

Page 103, ligne 30, lire : syndrome acromégalique, et autres,...

Page 109, ligne 4, lire : au dysfonctionnement hypophysaire, les altérations d'autres... ; ligne 14, lire : suggèrent l'idée, au lieu de : provoquent.

PREMIÈRE PARTIE

Troubles de nature hypophysaire

Avant d'aborder l'étude des différents troubles hypophysaires, qui accusent soit l'hyperfonctionnement, soit l'insuffisance de cet organe, nous jetterons un coup d'œil rapide sur sa structure anatomique, sans entrer dans les détails de la microscopie fine. Cette description sera suivie d'un énoncé succinct des conceptions actuelles sur son rôle physiologique.

L'hypophyse, ou corps pituitaire, occupe dans l'organisme une situation qu'on a, non sans raison, dénommée privilégiée, parce qu'elle repose dans un dédoublement de la dure-mère sur la base du crâne, dans une excavation du sphénoïde, la *selle turcique*. Cette situation la protège d'un grand nombre de traumatismes. La dure-mère la sépare des centres nerveux de la base du cerveau. Elle contracte des rapports assez intimes avec le chiasma optique et les sinus veineux, où sont logés les différents nerfs moteurs de l'œil.

Au point de vue structural, on lui distingue deux parties, auxquelles on ajoute quelquefois une troisième : antérieure, postérieure et intermédiaire. Entre la partie antérieure et intermédiaire se trouve une fente, représentée chez l'homme seulement par des kystes à contenu colloïdal, qui divise la glande en deux lobes : lobe antérieur ou glandulaire, développé aux dépens de l'épithélium antérieur

de la poche hypophysaire primitive (poche de Rathke), qui tire son origine de l'épithélium bucco-pharyngien, et lobe postérieur ou nerveux, qui provient d'une invagination se faisant aux dépens du cerveau intermédiaire. Le *pars intermedia*, qui double en avant le lobe nerveux, se développe aux dépens de la poche de Rathke ; mais, cette fois, de son épithélium postérieur.

Ces trois parties, essentiellement différentes au point de vue embryologique et histologique, le sont également au point de vue physiologique. D'après les acquisitions récentes, comme nous l'avons déjà signalé, on pense que le lobe antérieur ou glandulaire commande la croissance, d'accord avec d'autres éléments du système endocrinien. Pour le lobe postérieur, on est moins bien fixé, et ses fonctions paraissent plus obscures. Tout de même, on a assez de raison de croire qu'il joue un rôle important dans le métabolisme des hydrates de carbone et qu'il tient sous sa dépendance le développement des glandes génitales et par là des caractères sexuels secondaires. On lui attribue, en plus, une certaine action sur la pression artérielle. Quant à la *pars intermedia*, dont les cellules sont en permanente fonte colloïdale et dont le fonctionement est le plus contesté, elle exercerait une influence sur la diurèse par un mécanisme très peu connu, soit, comme nous le verrons, par un trouble général du métabolisme des eaux, soit par une actions directe, encore mal déterminée, sur les reins.

Ces notions élémentaires rappelées, passons à l'étude des troubles d'origine hypophysaire, que nous envisagerons à part, suivant qu'ils sont du type hyper ou du type hypo, en parlant toujours séparément des différents

syndromes cliniques qu'ils engendrent, quand ils apparaissent chez l'enfant ou chez l'adulte.

CHAPITRE Ier

TROUBLES DE DÉFICIENCE

1° Chez l'enfant

Ces troubles sont de deux ordres :

a) Le nanisme hypophysaire ;

b) L'infantilisme du type Lorain, non myxœdémateux.

A) Nanisme hypophysaire

Si une aplasie ou l'insuffisance du développement du corps pituitaire, ou une cause morbide, de nature mécanique (compression de voisinage), inflammatoire (syphilis, tuberculose, etc.), ou néoplasique, annihile fonctionnellement dès le jeune âge (dans la première enfance ou même pendant la vie fœtale) [75] la glande hypophysaire, le développement général de l'organisme ne pourra pas s'exercer. L'ostéogénèse, n'étant pas influencée par la sécrétion pituitaire, ne se fera pas ou se fera incomplètement, et la taille, au lieu d'atteindre des dimensions normales, restera bien au-dessous. Et si ce trouble est apparu assez précocement, de façon que la croissance soit arrêtée à son début, le tableau clinique du nanisme sera réalisé.

Le nanisme hypophysaire, qui a sa place à côté des nanismes myxœdémateux, achondroplasiques, rachitiques, pottiques, etc., est caractérisé par l'arrêt de déve-

loppement de tout l'organisme et en particulier de la fonction ostéogénétique enchondrale et périostique. A cet arrêt s'associe encore un certain trouble de métabolisme des sels minéraux. Cette dystrophie semble relever surtout de l'insuffisance ou de la stérilité sécrétoire même du lobe antérieur de l'hypophyse. L'anatomie pathologique et l'expérimentation confirment cette manière de voir. En effet, chez les sujets atteints de nanisme hypophysaire, on trouve souvent, à l'autopsie, une pituitaire notablement atrophiée et diminuée (75). Histologiquement, on constate l'atrophie de l'élément noble, avec sclérose plus ou moins marquée. Mais cette diminution du volume de la pituitaire n'est pas la règle. On note des cas avec augmentation de volume de l'hypophyse. Ces sujets ont présenté pendant la vie des signes de tumeur hypophysaire. Dans ces cas, histologiquement ces lésions sont manifestement destructives, et la tumeur (de nature conjonctive ou épithéliale) est constituée par des éléments qui ne possèdent pas les propriétés de la cellule hypophysaire normale, d'où l'insuffisance, malgré l'hypertrophie macroscopique. Par exemple, dans le cas de Burnier (3), la radiographie a montré l'augmentation de la selle turcique, et le malade a présenté une atrophie bilatérale du nerf optique avec cécité. Dans le cas de Hueter (9), l'hypophyse a été trouvée détruite à l'autopsie. Bartels (9) relate un cas d'épithéliome malpighien, Nazari (9), une tumeur kystique.

D'autre part, les expériences, entre les mains de Cüsting et Biedl (9, 75), ont donné des résultats suggestifs. Ces auteurs ont établi que les troubles de croissance constatés à la suite d'hypophysectomie partielle, sont caractéristiques de la diminution de la substance pituitaire et

de son produit de sécrétion. Les troubles apparus chez les animaux hypophysectomisés sont les suivants : diminution de la taille, lenteur de l'ossification amenant un arrêt de développement presque absolu; la persistance des cartilages de croissance, le retard ou l'absence de développement des organes génitaux avec adiposité (ces derniers symptômes prouvent que le lobe postérieur a été intéressé dans l'opération). Donc, l'expérimentation a réalisé les caractères principaux du nanisme hypophysaire.

Dans les cas de nanisme pur, ce qui frappe d'abord, à l'examen, c'est la petitesse extrême de la taille, qui est d'autant plus petite que les accidents ont débuté plus précocement. Ainsi le nain de Jutek Kohn (9) ne mesurait que $1^m,27$, malgré ses 37 ans. Celui de Burnier, $1^m,25$, et enfin, pour nous arrêter là, celui de Hueter (9), $1^m,06$. Mais la proportion entre les différents segments du corps est relativement conservée, ce qui le différencie suffisamment de l'achondroplasie, où cette dernière n'est pas conservée.

L'habitus du nain hypophysaire est infantile, le cou, peu développé, les membres supérieurs et inférieurs, grêles, la voix, enfantine, à tonalité élevée, l'intelligence, rudimentaire, le psychisme, infantile ; on constate aussi les signes manifestes de l'arrêt de développement des organes génitaux externes et enfin l'absence des caractères sexuels secondaires (hypotrichose, anaphrodisie, aménorrhée, etc.). Il faut ajouter la fréquence relative des signes de la tumeur hypophysaire. Les constatations radiographiques montrent souvent l'élargissement de la selle turcique, bien que ce signe peut être en défaut ou même être remplacé par le rétrécissement (75), ce qui cadre encore avec la conception patho-

génique du syndrome. La radiographie montre toujours la persistance des cartilages épiphysaires, malgré l'absence du processus ostéogénétique et l'âge souvent avancé du malade, qui comporterait la soudure définitive des diaphyses aux épiphyses.

A côté de ce nanisme pur, on a décrit des formes dans lesquelles des symptômes surajoutés décèlent l'insuffisance des autres parties de l'hypophyse. Ainsi l'hypopituitarisme postérieur peut apparaître plus ou moins tardivement ou même simultanément avec le syndrome principal. Cette complication résulte de ce que la cause morbide, qui a lésé le lobe antérieur, a étendu son action sur le reste de la glande, ou bien que l'augmentation du volume du lobe antérieur, par le processus néoplasique et destructif, a déterminé, par suite de la compression mécanique de voisinage, une insuffisance fonctionnelle du lobe postérieur. Quoi qu'il en soit, de nouveaux troubles apparaîtront. De cette façon, il peut se produire un trouble profond du métabolisme des hydrates de carbone, se traduisant par une élévation de la tolérance de ces corps dans l'organisme. Cette tolérance exagérée, de son côté, qui est accompagnée par une transformation inusitée des hydrates de carbone en graisse, provoque une accumulation de celle-ci dans tous les tissus de l'économie. Dans ce cas, le tableau symptomatique du nanisme se trouve compliqué d'une dystrophie nouvelle, dont nous parlerons dans un instant (62).

Un autre signe de l'insuffisance du lobe postérieur, qui peut s'associer au nanisme, est le diabète insipide d'origine hypophysaire (31), dont nous parlerons également un peu plus tard.

Mais à côté du nanisme hypophysaire, plus ou moins

compliqué suivant l'intervention du seul lobe antérieur ou de toute la glande, les troubles hypophysaires de même nature peuvent engendrer un autre syndrome, à condition qu'ils se déclarent, non dans l'enfance, mais plus tard, à l'adolescence. Ce syndrome est l'infantilisme du type Lorain, dont nous allons nous occuper maintenant.

B) Infantilisme du type Lorain

Les troubles du développement donneront naissance, dans ces conditions, à un infantilisme spécial, qui diffère nettement des autres types d'infantilisme (dysgénital, dystrophique, hépatique, pancréatique, etc.).

La description, comme nous allons le voir, cadre bien avec la forme classique de l'infantilisme du type Lorain.

A la majorité des cas de ce syndrome clinique, on a attribué surtout une étiologie thyroïdienne. Cette forme thyroïdienne, qui comprend des infantiles myxœdémateux, a été surtout étudiée et bien décrite par Brissaud. Mais, à côté de cette forme, il y en a une autre, à étiologie manifestement hypophysaire, de façon qu'on a été en droit de décrire une variété hypophysaire de cet infantilisme.

L'infantilisme hypophysaire, surtout étudié par Souques (77), Chauvet (11, 12), Ett. Lévi (50, 51), etc., a été défini (E. Lévi) comme « un syndrome somatique caractérisé par un arrêt général du développement de l'organisme », c'est-à-dire par la persistance, chez des sujets ayant dépassé l'âge de la puberté, des principaux caractères morphologiques propres à la période pré-pubère de l'adolescence, tels que : la petitesse de la taille avec conformation puérile du tronc, l'hypoplasie et l'atrophie des organes génitaux,

l'absence des caractères sexuels secondaires, l'existence des cartilages de conjugaison.

D'une façon générale, le sujet atteint d'infantilisme hypophysaire présente des caractères somatiques propres à l'âge dans lequel sont apparus les troubles de la sécrétion hypophysaire, qui ont, par suite, déterminé l'arrêt du développement de tout l'organisme et du squelette en particulier.

On remarque déjà une grande ressemblance entre ce syndrome et le nanisme hypophysaire; mais, disons-le en passant, chez ce dernier les troubles sont beaucoup plus précoces. Par exemple, dans le cas de Uthoff (77), la fillette de 14 ans a l'air d'une enfant de 9 ans; l'une des sœurs, dont parle E. Lévi dans sa monographie (50), à 21 ans, a l'habitus et le psychisme d'un enfant de 10 ans, quand les premiers troubles se sont déclarés. La taille est petite, mais relativement bien proportionnée; elle est frêle, élancée, à contours pointus, anguleux, comme chez des adolescents impubères. Les extrémités inférieures sont allongées, le bassin, du type infantile, la voix, de timbre élevé, la peau, pâle, mais sans aucune bouffissure ni troubles trophiques, sans doublure adipeuse notable; les organes génitaux sont infantiles. En quelques mots, comme le dit E. Lévi, « ce sont des types les plus purs de l'adolescence dans la période pré-pubère, à la veille de l'éclosion de la vie sexuelle ».

Ce qui a permis de rattacher ce type d'infantilisme à l'altération de la glande hypophysaire, c'est en premier lieu la grande fréquence des altérations pituitaires au cours de ce syndrome révélé même dans l'histoire des malades au titre de signe d'hypertension cranienne.

Par exemple, dans le cas des deux sœurs de Lévi, chez l'une d'elles, ces signes sont très accentués, et la radiographie a montré la selle turcique sensiblement élargie. Enfin, quelques cas relatent, par la radiographie, le rétrécissement (50) de la selle turcique, ce qui est compatible avec la possibilité d'une hypoplasie de l'hypophyse. D'autre part, l'étude histologique de la tumeur hypophysaire, dans ces cas, a démontré sa nature destructive et son siège de préférence dans le lobe antérieur (77), dont le rôle trophique sur la croissance a été déjà signalé à plusieurs reprises.

L'ensemble de ces faits montre clairement qu'on doit considérer l'infantilisme du type Lorain également comme l'expression clinique d'une insuffisance du corps pituitaire, et probablement, surtout, de son lobe antérieur.

Si tous les auteurs sont d'accord que l'insuffisance hypophysaire a pu déclancher ces différents troubles, tous ne sont pas d'accord pour reconnaître que l'hypophyse est directement responsable pour la genèse de chacun d'eux. En effet, quelques auteurs (Souques et Chauvet) envisagent l'intervention pluriglandulaire par laquelle — donc indirectement — s'établiraient certains troubles et surtout ceux qui concernent l'hypoplasie des organes génitaux externes et la non apparition de la puberté. Pour ces auteurs, l'hypopituitarisme engendrerait l'hypoorchidie ou l'hypo-ovarie, que l'on doit accuser après, pour la genèse de certains caractères de l'infantilisme.

Signalons enfin qu'à côté de cet infantilisme pur, la clinique a montré des cas où sa symptomatologie se complique par des signes d'insuffisance du lobe postérieur. Ainsi on a décrit, d'une part, l'infantilisme avec la polyurie

et la polydypsie (diabète insipide hypophysaire)[47], et de l'autre, avec obésité qu'on devrait plutôt ranger dans le syndrome adiposo-génital, dont nous allons nous occuper dans un instant.

2° Chez l'adulte

Comme troubles du type hypo chez l'adulte, nous allons examiner successivement :

A) Les syndromes qui semblent relever de l'insuffisance du lobe postérieur :

a) Syndrome adiposo-génital;

b) Syndrome d'adipose douloureuse de Dercum.

B) Les syndromes qui paraissent relever de l'insuffisance de la *pars intermedia.*

a) Polyurie essentielle. Diabète insipide.

A) Syndromes relevant de l'hypopituitarisme postérieur

a) *Syndrome adiposo-génital de Frœlich*

Nous avons déjà dit que Babinski a publié, en 1900, un cas de tumeur hypophysaire coïncidant avec une adipose intense. Peu de temps après, Frœlich a publié plusieurs cas de ce genre, en les décrivant comme un nouveau syndrome hypophysaire. Les observations et les travaux se sont multipliés depuis. Grâce à eux et à l'expérimentation, on est arrivé à considérer son origine comme dépendant de l'insuffisance du lobe postérieur. Par exemple, le malade de Launois et Cléret (44) présentait une tumeur destructive de l'hypophyse (épithélioma). Dans le même article, étudiant ce cas (*Gazette des Hôpitaux*, 1910), ces auteurs

citent un autre cas de syndrome adiposo-génital chez lequel, pendant la vie, on a constaté le syndrome de la tumeur hypophysaire avec hémianopsie bitemporale. Dans une autre observation, ils relatent, à la radiographie, l'augmentation de la selle turcique. Donc, dans tous ces cas, nous voyons la coïncidence de la tumeur pituitaire et du syndrome adiposo-génital. Signalons que Schafer a noté la possibilité de l'aplasie hypophysaire.

Les raisons qui font rattacher le syndrome de Frœlich à l'insuffisance fonctionnelle de l'hypophyse, et qui font localiser cette tumeur dans le lobe postérieur, sont d'ordre anatomo-pathologique et expérimental. L'anatomie pathologique nous apprend qu'il s'agit, soit de l'aplasie — ce qui est rare, — soit d'une tumeur destructive de la glande, soit enfin d'une tumeur (62) juxtahypophysaire, qui comprime le lobe postérieur et détermine son insuffisance. Tandis que les néoplasies, dans les troubles du type hyper sont, comme nous le verrons, du type glandulaire, adénomateux, les néoplasies du type hypo sont plutôt de nature maligne, soit épithéliale, soit conjonctive. Ces néoplasies détruisent l'élément glandulaire, d'où l'hypofonctionnement de la glande.

Les études expérimentales ont été faites par beaucoup d'auteurs, et en particulier par Cushing, Aschner, Biedl (2, 75). Ces auteurs ont réussi à reproduire expérimentalement sur les animaux hypophysectomisés, les principaux caractères du syndrome adiposo-génital. On peut attribuer la valeur d'une expérience au cas relaté par Madelung (44), dans lequel le syndrome adiposo-génital est apparu à la suite d'une compression de l'hypophyse par une balle d'arme à feu.

A propos de l'expérimentation, il faut noter que quelques auteurs ont vu, dans certains cas, l'évolution de la maladie s'arrêter et les symptômes s'améliorer, à la suite de l'opothérapie hypophysaire (lobe postérieur), ce qui est encore une preuve de la nature et de la localisation des lésions du syndrome.

Le syndrome adiposo-génital est essentiellement caractérisé par trois éléments fondamentaux : l'adiposité, la dystrophie génitale et la tumeur hypophysaire.

Adiposité. — Elle porte d'une façon élective sur les cellules conjonctives de l'organisme et résulte d'une perturbation profonde du métabolisme des hydrates de carbone. Une tolérance exagérée pour ces corps s'établit dans l'organisme par suite de l'insuffisance organique ou fonctionnelle du lobe postérieur de l'hypophyse. Le mécanisme intime de ce trouble, qui se traduit en dernière analyse par une surcharge graisseuse de l'organisme, en superficie et en profondeur, est fort obscur. On ignore si le rôle de la glande pituitaire est direct ou indirect, par l'intermédiaire d'autres glandes à sécrétion interne. Toujours est-il que cette utilisation inférieure à la normale des sucres, en réduisant les combustions intracellulaires, abaisse la température du corps. Dans ce fait, il faut chercher l'explication de la cryestésie, qu'on rencontre dans le syndrome adiposo-génital.

La surcharge graisseuse dont nous avons parlé aboutit à une obésité rapidement progressive, pour atteindre quelquefois des proportions énormes, monstrueuses. Elle est souvent sans rapport avec l'hygiène et le régime du malade, et ne cède à aucun traitement habituel. Son envahissement

en surface atteint tous les organes et tous les tissus superficiels, en accusant toutefois une prédilection pour certains d'entre eux. La face est généralement épargnée ; au menton, on trouve une collerette en croissant ; le thorax est capitonné ; la paroi abdominale est particulièrement envahie, au point qu'elle forme quelquefois un véritable tablier qui pend au devant du pubis, des cuisses, en descendant à proximité des genoux dans les cas extrêmes ; au pubis, un panicule adipeux, volumineux, surmonte et cache souvent les organes génitaux de dimensions fort réduites. Les racines des membres, surtout des membres inférieurs, sont le siège d'une surcharge considérable, ce qui contraste avec les extrémités des membres, qui restent normaux.

En profondeur, le siège de prédilection de l'adipose est, d'une part, le médiastin, ce qui peut provoquer des troubles circulatoires (cyanose du visage et des extrémités) et, d'autre part, l'épiploon et le tissu cellulaire rétro-péritonéal.

Dans quelques cas, on signale un certain degré d'hyperesthésie subjective et objective, qui peut s'accompagner de quelques troubles nerveux, tels que l'asthénie, l'anesthésie et même de quelques troubles psychiques : irritabilité, torpeur intellectuelle, hallucinations (38). Nous discuterons un peu plus tard la valeur séméiologique de ces symptômes.

Dystrophie génitale. — Elle est caractérisée par l'atrophie des organes génitaux ; elle est très variable suivant la date d'apparition de la maladie. Si elle apparaît chez l'adolescent impubère, la puberté ne survient pas et les organes génitaux restent rudimentaires. Par contre, la région mammaire est le siège d'une adipose, même chez le garçon. Les

caractères secondaires ne se précisent pas. Si la dystrophie survient chez l'adulte, elle consistera dans l'atrophie des organes génitaux externes et dans la perte des fonctions sexuelles chez l'homme et l'aménorrhée chez la femme. Bref, tous les symptômes qui constituent un état d'infantilisme, tardif, appelé encore impubérisme régressif. Par conséquent, l'infantile tardif perd la caractéristique de son sexe, redevient impubère avec tous les attributs qu'impute cet âge.

Enfin, le troisième élément du syndrome est constitué par les signes de la *tumeur hypophysaire*. Ils sont les mêmes que ceux des tumeurs cérébrales en général, avec cette particularité que les troubles oculaires sont très fréquents (diminution de l'acuité visuelle, hémianopsie bitemporale, etc.), ce qui est facile à comprendre, étant donné les rapports anatomiques entre l'hypophyse et le chiasma optique.

Le diagnostic de la tumeur est confirmé par la radiographie, qui montre l'élargissement de la selle turcique, surtout dans le sens sagittal.

Tel est le syndrome à l'état de pureté, c'est-à-dire quand il ne relève que de l'hypopituitarisme postérieur. Nombreux sont les cas cliniques où les syndromes d'hypo ou d'hyperfonctionnement, qui dérivent des altérations des autres parties de la glande, se surajoutent au syndrome décrit. De cette façon, la *pars intermedia* touchée réalisera la « polyurie essentielle » (35, 38, 60), et, la partie antérieure atteinte, on aura le nanisme ou l'infantilisme, si les troubles sont destructifs, et l'acromégalie (38) ou le gigantisme, si les troubles signifient l'hyperfonctionnement.

b) *Adipose douloureuse ou syndrome de Dercum*

Nous avons noté la possibilité des troubles nerveux subjectifs et objectifs, et des troubles psychiques dans le syndrome de Frœlich. Ces symptômes, en coïncidant avec une polysarcie souvent considérable, font penser — sans qu'on puisse donner des preuves irréfutables — à la parenté morbide et à l'étiologie commune de ce syndrome et celui décrit en 1888 par Dercum, sous le nom d'adipose douloureuse.

Le symptôme essentiel de la maladie de Dercum est une infiltration graisseuse diffuse, quelquefois circonscrite et généralement douloureuse qui évolue par poussées successives. Cette infiltration, qui siège principalement sur le tronc et la paroi abdominale, respecte la tête et les extrémités, ce qui fait contraster l'aspect en gigot des segments proximaux et la conformation normale des segments distaux. L'asthénie, la torpeur intellectuelle et les troubles psychiques variés sont constants. L'évolution de la maladie est progressive et la terminaison, souvent fatale.

L'étiologie et la pathogénie sont très peu connues. On a incriminé le système nerveux sans pouvoir démontrer que les altérations qu'il présente sont primitives. Dans les derniers temps, on accuse volontairement le système endocrinien sans qu'on puisse dire encore quel organe de ce système est surtout responsable. A côté de la parenté symptomatologique qui existe entre le syndrôme de Dercum et celui de Frœlich, quelques résultats nécropsiques plaident en faveur de l'origine hypophysaire de ces troubles. Citons, à ce sujet, les observations de Dercum et Mac Carthy (38), et une autre de Burr et Ressemann.

Ces auteurs ont trouvé, à l'autopsie, des lésions isolées de l'hypophyse, sans altérations du système nerveux. Evidemment, cela ne peut pas être suffisant pour affirmer la nature hypophysaire du syndrome.

Nous devons signaler que quelques auteurs attribuent ce syndrome à un dysfonctionnement surrénalien (Pellegrini), en se basant surtout sur le symptôme d'asthénie et l'hypotension artérielle, qui sont constants et assez prononcés dans la maladie de Dercum, d'une part, et dans l'insuffisance surrénalienne, d'autre part. Enfin, en arrêtant leur attention particulièrement sur l'infiltration œdémateuse et les troubles psychiques, certains auteurs ont entrevu une parenté morbide entre l'adipose douloureuse et le myxœdème.

A côté des troubles d'insuffisance des deux principales parties de la glande, un trouble paraît relever de l'hypofonctionnement de cette partie glandulaire qui a une origine commune avec le lobe antérieur, mais que l'on rattache et qu'on considère au point de vue morphologique et fonctionnel comme une partie constitutive du lobe postérieur. On l'appelle encore *pars intermedia.* Ce trouble est le *diabète insipide.*

a) *Diabète insipide ou « Polyurie essentielle »*

A côté du diabète insipide à étiologie infectieuse (typhoïde, pneumonie, colibacillose, etc.) nerveuse (hystérie, troubles mentaux, méningite, syphilis, etc.), on fait place à un diabète insipide d'origine hypophysaire, qui accompagne fréquemment les différents syndromes hypophysaires. Il est caractérisé, au point de vue clinique, par une polyurie abondante et constante, sans glycosurie, en

dehors de toute lésion rénale, laquelle pourrait être considérée comme cause de polyurie. Cette polyurie hypophysaire cadre bien avec ce que l'on a appelé la « polyurie essentielle », c'est-à-dire la polyurie sans aucune lésion organique connue. Sauf cette particularité (absence de sucre), le diabète insipide peut avoir tous les symptômes que l'on rencontre au cours du diabète sucré. En effet, on y observe la polydipsie et la polyphagie, ensuite les diabétides, les troubles oculaires, etc. La polyurie atteint en moyenne 5-12 litres d'urine, de densité abaissée et pauvre (31) en urée. A la fin de la maladie, le diabète azoturique peut s'installer, ce qui amène un amaigrissement rapide, une asthénie accentuée et une terminaison proche. Signalons enfin que le diabète insipide peut quelquefois évoluer vers le diabète sucré (31).

Ce syndrome est souvent isolé; il s'associe volontiers à d'autres syndromes hypophysaires, par exemple aux troubles d'hypopituitarisme antérieur, tel que le nanisme et l'infantilisme (77), également aux troubles du lobe postérieur, tels que le syndrome adiposo-génital de Frœlich (47, 31).

Mais les troubles du type hyper, surtout ceux du lobe antérieur, qui engendrent, comme nous le verrons, le gigantisme et l'acromégalie (31), peuvent présenter les symptômes du diabète insipide.

On a considéré longtemps — il y a des partisans de cette théorie encore aujourd'hui — que le diabète insipide est lié à l'hyperactivité du lobe postérieur. D'après cette théorie, ce lobe sécréterait des principes diurétiques, qui auraient pour effet de stimuler la sécrétion urinaire par un mécanisme (75) très obscur d'ailleurs. Quelques auteurs,

comme Schafer (75), Brown (9), Cushing (75), croient que la diurèse s'exerce par l'intermédiaire du sympathique. Brown prétend, d'autre part, que l'excitation du ganglion cervical supérieur chez un sujet normal provoque la diurèse. Pour lui, la diurèse, dans ce cas, serait due à l'excitation de l'hypophyse par le sympathique, en ce sens que la glande déverserait dans la circulation des quantités exagérées de ses produits diurétiques, responsables de cette diurèse.

Malgré ces résultats, on a plutôt tendance à considérer le diabète insipide comme un trouble d'hypofonctionnement du lobe postérieur. Cette théorie d'hypofonctionnement se base surtout sur les caractères destructifs de la tumeur hypophysaire (47), qui est d'ailleurs très fréquente au cours du diabète insipide. Enfin, et surtout, elle a en sa faveur les caractères nettement oliguriques de son extrait d'organe, particulièrement du lobe postérieur. On pourrait alors interpréter la pathogénie du diabète insipide de la façon suivante : normalement la *pars intermedia* serait le point de départ d'une sécrétion qui aurait pour fonction non de stimuler, mais, au contraire, d'inhiber la diurèse. (Par ces qualités, elle entre dans la catégorie des chalones de Schafer.) A son défaut, la diurèse n'étant plus physiologiquement inhibée, se ferait outre mesure, ce qui réaliserait le tableau du diabète insipide.

Le mécanisme intime de la diurèse est très mal connu. On se trouve dans des hypothèses. Ce mécanisme est-il complètement humoral ou en partie de cette nature et en partie nerveux, par stimulation intermédiaire du sympathique, comme le prétend Brown ? Consiste-t-il dans l'action directe sur le rein par la chute du seuil d'élimination rénale d'eau

(Aubertin et Ambard) — et, dans ce cas, il serait difficile de lui reconnaître une origine purement humorale, hypophysaire — ou se ferait-il par l'intermédiaire d'une vaso-constriction rénale? Autant de questions sans réponse. Nous citons enfin, à titre de mémoire seulement, l'hypothèse que ce diabète résulte d'une incapacité du rein de concentrer l'urine. Cette incapacité s'étendrait également à la concentration de l'urée, ce qui aboutirait à une rétention uréïque.

Mais cette conception purement glandulaire, ou en partie telle et en partie nerveuse, qui repose surtout sur les observations cliniques, les constatations anatomo-pathologiques et les résultats opothérapiques, a été sérieusement ébranlée par l'expérimentation. Les résultats de Custing, qui a réussi à réaliser chez le chien le diabète insipide après l'hypophysectomie, n'ont pas été confirmés par ceux de Camus et Roussy. En effet, Camus et Roussy ont montré qu'il existe un diabète insipide expérimental, en dehors de toute lésion hypophysaire, et que les résultats positifs de Custing sont dus au défaut de technique et d'interprétation des résultats. D'après les conclusions de ces auteurs, il existerait dans la région opto-pédonculaire un centre diurétique, régulateur du métabolisme et de la teneur d'eau des humeurs, en tout point semblable à celui de Claude Bernard dans le plancher du quatrième ventricule. Or, son excitation donnerait lieu au diabète insipide. De cette façon, ils réduisent le rôle de l'hypophyse, dans la genèse de ce diabète, à une action purement mécanique. Ainsi, toujours d'après ces auteurs, le corps pituitaire, en augmentant de volume, que cette hypertrophie ait pour expression l'hyper ou l'hypoactivité fonctionnelle,

vient irriter le centre diurétique de la région opto-pédonculaire. Tout récemment, les expériences de Houssay, Carulla et Romana (38 *bis*) sont en faveur des conclusions de Camus et Roussy, car ces expérimentateurs ont réussi à reproduire le diabète insipide même chez le chien hypophysectomisé, en piquant la région opto-pédonculaire. Donc, s'il en est ainsi, le diabète insipide n'aurait pas une origine hypophysaire, mais purement nerveuse. Mais, comme pour le diabète pancréatique, la clinique, l'anatomie pathologique et l'expérimentation ne sont pas d'accord, de façon que de nouvelles recherches s'imposent.

Tels sont, résumés en quelques mots, les principaux troubles de nature hypophysaire réalisés par l'insuffisance organique et fonctionnelle de cette glande.

Passons maintenant aux troubles du type hyper.

CHAPITRE II

TROUBLES DE L'HYPERFONCTIONNEMENT

En suivant le même ordre d'idées, nous examinerons d'abord les troubles dans l'enfance.

1° Chez l'enfant

Nous avons vu que le lobe antérieur de l'hypophyse aurait pour fonction de déverser dans la circulation générale une substance appelée harmozone ou substance morphogénétique par Gley et autacoïde par Schafer. De son côté, elle serait destinée à influencer l'ostéogénèse en devenant, pour cette dernière, un excitant trophique.

Disons tout de suite que le mécanisme intime de ce processus physiologique nous échappe complètement. Si, pour une raison quelconque, l'activité du lobe antérieur se trouvait exagérée, — que cette hyperactivité soit conditionnée par l'hyperplasie glandulaire ou non — les faits s'enchaîneraient schématiquement de la façon suivante : l'hyperactivité hypophysaire déversera une grande quantité de cette substance dans la circulation. Cette hypersécrétion provoquera une hyperactivité pour ainsi dire luxuriante de tout le système ostéogénétique de l'organisme. Et comme, dans l'enfance, l'ostéogénèse est enchondrale en même temps que périostique, l'augmentation des os dans tous les sens, aussi bien en longueur qu'en largeur, sera la fonction de cette ostéogénèse. Il en résultera une croissance inusitée du squelette qui, par ces dimensions, réalisera le tableau du gigantisme.

Le Gigantisme. — La caractéristique principale du gigantisme est tout d'abord la hauteur excessive de la taille, qui peut dépasser de beaucoup 2 mètres et aller jusqu'à $2^{m},50$ et même $2^{m},84$. L'accroissement exagéré de la taille se fait habituellement à l'époque de la grande poussée de croissance qui suit l'adolescence; mais il peut débuter beaucoup plus tôt, à 2 ans et même dès la naissance (Hutniel) [40]. D'autre part, il est rare qu'il commence après la vingtième année. Mais la croissance peut continuer longtemps après le terme physiologique et peut ne se terminer qu'avec la mort. Il est rare que le géant soit bien proportionné. En réalité, on constate que les membres inférieurs sont habituellement démesurément longs. En outre, la cyphose, la scoliose, le genu valgum,

le pied plat sont notés comme d'autres dystrophies osseuses qui sont associées aux autres troubles musculaires, psychiques (mentalité infantile, activité psychique ralentie, etc.), ou génitaux (infantilisme le plus souvent), ce qui prouve un certain degré de déficit de la nutrition. La « polyurie essentielle » et même la glycosurie peuvent compléter le tableau clinique, ce qui serait la signature de l'intervention du lobe postérieur et de l'intermédiaire.

On divise les géants en deux catégories :

La première comprend les géants à type infantile; elle est caractérisée par la présence des caractères principaux de l'infantilisme, ce qui contraste avec une taille démesurée.

La deuxième comprend des géants à type acromégalique, ce qui veut dire que la gigantisme s'est compliquée d'acromégalie. En effet, on y voit des déformations des extrémités qui rappellent celles de l'acromégalie : mains en battoir, pieds volumineux, prognatisme, etc., à côté des caractères principaux du gigantisme.

A l'occasion de cette association morbide, nous pouvons dire qu'il y a deux théories sur la parenté et les relations pathogéniques entre ces deux syndromes. Brissaud, Meige, Klebs (40), parmi les partisans de la théorie uniciste, soutiennent l'identité de ces deux états morbides. Pour eux, le gigantisme et l'acromégalie présentent deux formes d'un même trouble de développement, qui survient seulement dans deux époques différentes de l'existence. Brissaud s'exprime ainsi : « l'acromégalie est le gigantisme de l'adulte et le gigantisme l'acromégalie de l'adolescence », c'est-à-dire que le

gigantisme et l'acromégalie, tout en relevant d'un même mécanisme, diffèrent parce que leur date d'apparition est variable. En effet, le gigantisme débute quand l'ossification est enchondrale et périostique, ce qui permet l'augmentation des os dans tous les sens, tandis que l'acromégalie survient alors que l'ossification enchondrale est achevée et les cartilages diaphysaires, ossifiés. A l'appui de cette manière de voir seraient surtout les cas de géants qui se sont acromégalisés après avoir été un certain temps des géants purs. Mais l'objection sérieuse à la théorie uniciste du gigantisme et de l'acromégalie est apportée par maintes constatations cliniques de l'acromégalie sans gigantisme chez l'enfant (Hutinel) [40]. Ces faits ne peuvent être expliqués par la théorie de Brissaud et de Meige, et la théorie dualiste, surtout défendue par Pierre Marie, Hutinel, Guinon, Sternberg, etc., a dû être invoquée. Pour ces auteurs, comme le dit Hutinel, « si l'acromégalie et le gigantisme sont d'origine hypophysaire, l'acromégalie est un syndrome, le gigantisme en est un autre, et ils ne s'associent pas nécessairement ».

Dans les cas de gigantisme, l'hypophyse est plus ou moins lésée, mais le plus souvent augmentée de volume, ce qui est constatable par la radiographie, qui montre l'élargissement de la selle turcique. A l'examen histologique, on trouve la prolifération de tous les éléments de la glande, ce qui explique son hyperactivité fonctionnelle. (On observe des adénomes, angio-sarcomes, adéno-sarcomes, etc.) On note enfin quelquefois des lésions d'autres éléments du système endocrinien, comme l'altération de la thyroïde, la persistance du thymus, la sclérose des glandes génitales (40).

2° Chez l'adulte

Toute réserve faite sur la conception uniciste du gigantisme et de l'acromégalie, examinons les différents troubles qu'on rencontre au cours de cette dernière.

Acromégalie. — D'après la définition de Pierre Marie, « l'acromégalie est une hypertrophie des os des extrémités et des extrémités des os ». C'est une hypertrophie, comme le dit cet auteur, singulière, non congénitale des extrémités supérieures, inférieures et céphaliques.

Cette dystrophie porte avec une électivité sur le tissu osseux, sans épargner toutefois les autres tissus. Les troubles de l'ostéogénèse, qui représentent la caractéristique principale du syndrome de Marie, surviennent dans la majorité des cas chez l'adulte, et ils se localisent, d'après la remarque de Hutinel, précisément sur les segments osseux qui possèdent encore une moelle active, rouge, qui réagit d'une façon particulière en produisant de l'os spongieux. Cette définition donnée, nous allons énumérer les traits essentiels de la symptomatologie de l'acromégalie.

Ce qui occupe la première place, c'est l'hypertrophie des extrémités, la cypho-scoliose dorsale, la céphalalgie et, chez la femme, les troubles menstruels.

Hypertrophie des extrémités. — Aux membres supérieurs, ce sont les mains surtout qui sont hypertrophiées, particulièrement dans le sens de la largeur, véritables battoirs, ou en forme de bêche, ce qui produit un certain contraste frappant avec les segments supérieurs des mêmes membres, qui restent à peu près normaux.

Cette forme « en large » est la plus typique chez l'adulte, dont les os, ne pouvant plus s'allonger, s'épaississent, tandis que chez l'adolescent, et particulièrement les géants acromégaliques, elle est encore allongée, pour constituer le type « en long ». Le poignet participe à l'hypertrophie, qui s'arrête, comme nous l'avons dit, au niveau des avant-bras. A cette hypertrophie de la main concourent, à côté du tissu osseux, tous les tissus qui les constituent.

Au niveau des membres inférieurs, l'hypertrophie présente le même type, c'est-à-dire qu'elle se retrouve limitée aux pieds, qui semblent énormes par le développement exubérant en largeur et épaisseur. Elle ne dépasse presque pas l'articulation tibio-tarsienne, et le même contraste entre les segments distaux et proximaux est visible ici comme dans les membres supérieurs.

Au niveau de la tête, les déformations ne portent pas sur toutes les parties de son squelette. Le crâne n'est pas touché à proprement parler. Tout ce qu'on remarque, c'est un allongement, un front fuyant et les arcades sourcilières particulièrement saillantes. Les altérations squelettiques principales portent surtout sur la face. Elle est très allongée, les pommettes sont proéminentes par suite du développement exagéré des sinus de la face. Les dimensions de l'orbite sont augmentées, mais les yeux, malgré une légère exophtalmie, semblent petits et contrastent avec un nez augmenté dans tous ses diamètres, pour paraître énorme. Les lèvres sont épaissies, surtout l'inférieure, qui est encore en ectropion. Le maxillaire inférieur est monstrueusement hypertrophié, en prognatisme très accusé et faisant saillie en avant et en bas, de façon que l'arcade dentaire inférieure empiète sur la supérieure. La

macroglossie est presque de règle et l'hypertrophie peut s'étendre sur la voûte palatine, l'amygdale, etc.

Disons quelques mots des résultats radiographiques. Au niveau des extrémités, les épreuves montrent quelques caractères de cette hypertrophie étrange de tous les tissus, et en particulier du tissu osseux. Au niveau de la tête, elle nous renseigne très bien sur l'hypertrophie énorme des os de la face, principalement du maxillaire inférieur et de l'épaississement irrégulier des os de la voûte. D'autre part, une augmentation des sinus frontal et maxillaire, et enfin l'élargissement parfois considérable de la selle turcique. Ce dernier fait confirme d'une façon certaine l'existence de la tumeur pituitaire, signalée presque toujours cliniquement par des signes plus ou moins complets de tumeur hypophysaire. Mais la déformation de la selle turcique peut être très peu appréciable ou même manquer complètement (Cluzet, Lesieur, Giraud), comme dans le cas de Caussimont (*Journal de Médecine de Bordeaux*, 10 septembre 1920).

Le thorax n'est pas exempt de déformation. La cyphose cervico-dorsale avec ou sans lordose compensatrice, le sternum, la clavicule et les côtes participent à l'hypertrophie, en augmentant particulièrement les dimensions antéro-postérieures de la cage thoracique et en produisant, d'accord avec la cyphose cervico-dorsale, une double bosse, dite « de polichinelle ». Le bassin est massif, les articulations généralement volumineuses, même noueuses.

Le céphalalgie est un des symptômes subjectifs, constant et précoce. Elle est continue ou paroxystique, souvent à siège frontal ou pariétal. Elle révèle l'évolution d'une tumeur intra-cranienne. Chez la femme, la dysménorrhée,

suivie après un temps variable d'aménorrhée, est un symptôme de début d'une égale constance. A côté de ces symptômes principaux et constants, il y en a un grand nombre d'autres qui sont d'importance secondaire et qui sont moins constants. Parmi eux notons la saillie du larynx, dont les cartilages s'épaississent pour rendre la voix, surtout chez la femme, grave et forte. Les seins, par contre, sont en régression. Les organes génitaux subissent le même sort plus ou moins tardivement. Le système musculaire est souvent atrophié (forme amyotrophique de Duchesneau), résultant de la dégénérescence des nerfs rachidiens comprimés au niveau des trous de conjugaison rétrécis. Le système vasculaire est le siège d'altérations importantes, caractérisées par une cardiomégalie au niveau du cœur et une artério-sclérose au niveau des vaisseaux. Signalons en passant que la cardiomégalie n'est qu'un élément constitutif de la splanchnomégalie ou du gigantisme viscéral.

Parmi les troubles sensitifs, objectifs et subjectifs, il faut noter surtout l'hyperesthésie, quelquefois assez accentuée pour permettre l'isolement d'une forme douloureuse de la maladie. Les troubles sensoriels sont surtout caractérisés par l'hémianopsie bitemporale consécutive à la compression du chiasma optique par la tumeur pituitaire. Enfin, ajoutons les quelques troubles généraux, l'asthénie, les troubles psychiques quelquefois si accentués pour être classés parmi les aberrations psychosiques.

La fréquence de la tumeur pituitaire au cours de l'acromégalie a été signalée presque toujours par tous les auteurs. Mais cette tumeur peut être parfois de faibles dimensions ou être complètement absente, comme dans les cas de Dominici et de Cossimont (10 *bis*). On estime qu'elle

existe dans plus de 90% des cas (40). Mais encore tout au début on s'est demandé quels sont les rapports entre celle-ci et l'acromégalie. En effet, Pierre Marie, Marinesco et autres, ont soupçonné l'importance du dysfonctionnement hypophysaire dans la genèse des troubles acromégaliques. Nous avons déjà dit combien de recherches et études ont été nécessaires avant qu'on ait établi approximativement la valeur pathogénique de la tumeur hypophysaire. Quoiqu'on n'ait pas réussi à reproduire une acromégalie expérimentale par un hyperpituitarisme artificiel, réalisé soit par la greffe, soit par ingestion du corps pituitaire en quantité abondante, la théorie de l'hyperfonctionnement pituitaire au cours de l'acromégalie ne fait plus de doute. Les faits rares, il est vrai, où l'on a constaté la régression des symptômes ou même la guérison après l'extirpation partielle de la tumeur pituitaire chez les animaux et l'ablation chirurgicale chez l'homme (Hochnegg) [75] dans l'acromégalie, et ceux qu'on observe assez souvent dans les troubles du type hypo, une diminution de volume, une aplasie glandulaire, sont assez probants pour cette manière de voir. Mais ce sont surtout les caractères histologiques de la tumeur qui font la base de cette théorie.

D'une façon générale, la lésion qu'on trouve dans l'acromégalie est une tumeur épithéliale glandulaire, dont les éléments prédominants sont les cellules éosinophiles. Nous pouvons donc dire que ce qui caractérise une hyperactivité — en supposant que l'acromégalie rentre dans cette catégorie, — c'est une prolifération le plus souvent adénomateuse de l'élément noble de la glande. Par contre, dans les troubles du type hypo, nous avons vu qu'on rencontre des

tumeurs destructives soit bénignes, soit malignes. La prolifération épithéliale bénigne peut quelquefois acquérir, au cours de son évolution, les caractères d'une néoplasie maligne, ce qui est, disons-le, plus rare. Dans ce cas, et dans le cas de la dégénérescence scléreuse de la tumeur, il peut arriver que la maladie s'arrête dans son évolution, rétrocède ou même commence à présenter quelques symptômes d'hypopituitarisme, comme par exemple le syndrome adiposo-génital (75). Signalons que, dans quelques cas, la tumeur peut être d'emblée maligne; mais, dans ce cas encore, un grand nombre de cellules tendent à ressembler à celles de la glande normale, ce qui détermine encore son hyperactivité. On dit alors qu'il s'agit d'un adénome malin.

En résumé, la nature des troubles de l'hyperactivité hypophysaire dépend des caractères histologiques de la tumeur, suivant que celle-ci est constituée de cellules différenciées, glandulaires, aptes à fonctionner plus ou moins identiquement aux cellules normales, ou suivant qu'elle est composée de cellules néoplasiques ou inflammatoires, qui ne sont pas douées des propriétés sécrétrices des cellules glandulaires normales.

Le mécanisme intime par lequel cet état de l'hyperpituitarisme aboutit aux troubles complexes de l'acromégalie est assez obscur, malgré les recherches faites dans ce sens. Comme nous l'avons dit à propos du gigantisme, tout porte à croire que le lobe antérieur serait le siège de production, en quantité antiphysiologique, d'une substance sécrétée normalement, ou n'existant pas normalement (théorie de la sécrétion vicieuse de l'hypophyse). Celle-ci, par voie humorale, localiserait son action ostéogénétique au niveau

du périoste et au niveau de la moelle osseuse encore active, c'est-à-dire « dans les os des extrémités et dans les extrémités des os ». Par ceci le symptôme principal de la maladie se trouve réalisé (par l'hyperactivité du lobe antérieur). Mais les troubles ne s'arrêtent pas à ce processus d'ostéogenèse. Nombreux sont d'autres encore qui sont sous la dépendance probablement d'autres hormones issus de l'hypophyse malade et qu'on soupçonne sans les connaître.

Comme dans les cas précédents, les autres parties de la glande ne restent pas toujours indifférentes, mais réagissent soit dans le sens de l'hyperactivité, si la cause morbide a étendu son action sur elles, soit au contraire dans le sens de l'hypoactivité, si la tumeur du lobe antérieur, en exerçant la compression des autres parties de la glande, ne provoque pas leur hypofonctionnement.

Parmi les syndromes du type hypo, qui peuvent s'associer à l'acromégalie, il faut noter la fréquence relative du diabète insipide dont nous avons parlé précédemment et également du syndrome adiposo-génital (Cushing) [75, 35, 39].

Les syndromes d'hyperactivité du lobe postérieur, qui peuvent être isolés ou associés à l'acromégalie, sont de deux ordres : les uns concernent le métabolisme des hydrates de carbone; les autres sont en rapport avec le tonus artériel. Les premiers réalisent le syndrome de glycosurie hypophysaire; les seconds, un certain état d'hypertension.

Examinons-les successivement :

1° *Glycosurie* ou diabète sucré d'origine hypophysaire. La notion de coïncidence de la tumeur hypophysaire et

de la glycosurie est due à Lœub, qui l'a relatée en 1884 (42). Depuis lors, les observations se sont multipliées, surtout celles qui ont noté la fréquence de la glycosurie au cours de l'acromégalie. Plus tard, on l'a observée dans l'acromégalie fruste et dans le gigantisme. Depuis qu'on a commencé à rechercher systématiquement la glycose dans l'urine des malades acromégaliques, le pourcentage de ces cas s'est sensiblement élevé. Actuellement, d'après Pierre Marie, la glycosurie serait positive dans 30-50 % d'acromégalie.

Dans tous les cas, la clinique, par la constatation des signes de la tumeur pituitaire, la radiographie et enfin l'autopsie suivie d'examen histologique — comme dans les seize cas de Launnois et Roy (43) — ont confirmé et trouvé constante la lésion hypophysaire. Les rapports de cause à effet entre la tumeur hypophysaire et la glycosurie ont été encore démontrés par des cas, d'ailleurs beaucoup plus rares, de l'existence de la glycosurie sans acromégalie ni gigantisme et de la tumeur hypophysaire. Nous ne pouvons passer sous silence un bel exemple de ce genre, qui figure dans un article de L. Brown (8), paru dans *The Laucet*, en 1919. Il s'agit d'une femme de 63 ans, sans antécédents, qui présente tous les signes de la tumeur hypophysaire, confirmée radiographiquement, avec troubles oculaires profonds, et une glycosurie moyenne, sans aucun symptôme acromégalique.

Tout de même, la nature hypophysaire de cette glycosurie a été longtemps contestée, et malgré les lésions hypophysaires nettes, on lui a attribué différentes origines. Ainsi Launnois et Roy ont cru qu'il existe un centre glycogénique accessoire dans une région voisine de l'hypophyse, et celle-ci subirait une compression ou excitation par la

tumeur hypophysaire. Cette conception a été contredite par Borchardt (74), qui n'a pas constaté, pendant vingt ans de recherches, la coexistence de la glycosurie et de la tumeur juxta-hypophysaire.

D'autres auteurs, Strumpell, Dallemagne, etc. (74), ont incriminé le pancréas qui serait, d'après eux, en même temps lésé. Mais Lépine a observé que les lésions pancréatiques sont tellement banales, qu'elles ne peuvent pas être en cause, d'autant plus qu'elles peuvent exister sans glycosurie. Enfin, on a constaté que la glycosurie peut exister avec un pancréas exempt de toute lésion macro et microscopique.

La théorie d'hyperthyroïdisme concomittant ne peut être soutenue, puisque la glycosurie, au cours de l'acromégalie, a été observée dans les cas d'hypothyroïdisme et d'acromégalie.

Les preuves de l'origine hypophysaire de certaines glycosuries sont multiples. D'abord, rappelons la fréquence de celle-ci au cours de l'acromégalie dont l'origine hypophysaire n'est plus contestée par la majorité des auteurs. D'autre part, l'examen histologique a constaté que, dans ces cas, le lobe postérieur est en hypertrophie manifeste. En outre, l'expérimentation (Cushing, Gœtch, Livon, etc.) [53, 74] a constaté que l'hypophysectomie, c'est-à-dire l'insuffisance artificielle du lobe postérieur, a déterminé des troubles du métabolisme des hydrates de carbone, diamétralement opposés à ceux qu'on voit dans le diabète. Ceci permet d'affirmer encore que l'hyperfonctionnement du lobe postérieur aboutit à un abaissement considérable de la capacité d'assimilation de ces corps. Cette incapacité de fixation de sucre produit une hyperglycémie qui

aboutit à la glycosurie. Finalement, en essayant d'exalter la fonction hypophysaire, on est arrivé à produire la glycosurie ; ce résultat a été obtenu par l'injection d'extrait d'organe. Or, on a constaté que l'extrait total et l'extrait du lobe postérieur produisent la glycosurie expérimentalement, tandis que le lobe antérieur est sans effet. De là on a déduit que la fonction glycémique de l'hypophyse siège dans son lobe postérieur.

D'autre part, en excitant le sympathique, surtout le ganglion cervical supérieur, après la section préalable de la moelle épinière au-dessus des splanchniques pour éliminer la surrénale, on a obtenu l'hyperglycémie et la glycosurie. Si on extirpe le lobe postérieur, la glycosurie n'a pas lieu (8).

Tous ces nombreux faits autorisent à croire que le lobe postérieur de l'hypophyse sécrète une substance particulière, qui régit le métabolisme des hydrates de carbone dans l'organisme. Nous verrons plus tard que la glycosurie expérimentale est produite surtout par la mobilisation des réserves hépatiques en glycogène sous l'influence de l'hormone pituitaire. Donc, il y a lieu de supposer que, dans le cas de diabète, son excès se trouve dans le sang, ce qui mobilise le glycogène hépatique.

La glycosurie hypophysaire est un symptôme seulement dans le syndrome diabétique; elle est accompagnée de tout le cortège symptomatique de ce syndrome : la polyurie, la polydipsie, la polyphagie; également les autres troubles d'ordre nerveux, trophiques, psychiques, peuvent s'associer. La glycosurie est variable, le plus souvent d'intensité moyenne. Mais on note, toutefois, des cas où elle est extrême, avec acétonurie et la terminaison fatale dans

le coma diabétique. Mais, heureusement, ce ne sont que des exceptions. Habituellement la quantité de sucre est modérée, même faible (cas de Brown) [8], et longtemps compatible malgré cette perte d'énergie, avec un état général bon.

Ce qu'il faut noter, c'est une indépendance relative entre le symptôme glycosurie et le symptôme polyurie. En effet, dans le cas de Marcel Labbé (41), sous l'influence du régime pauvre en hydrates de carbone, l'hyperglycémie et la glycosurie ont sensiblement baissé, tandis que la polyurie n'a subi qu'une variation quantitative relativement faible (de 3.500 à 3.000). C'est une nouvelle preuve de leur pathogénie différente.

2° *Hypertension d'origine hypophysaire.* — Si la clinique, l'anatomie pathologique et l'expérimentation sont d'accord pour attribuer à la suractivité hypophysaire le symptôme glycosurie, il n'en est pas de même pour l'hypertension. En effet, les troubles d'hypopituitarisme sont accompagnés, pour ainsi dire constamment, de l'hypotension artérielle. Par exemple, cet état est surtout observé dans le syndrome adiposo-génital. D'autre part, les observations cliniques sont presque unanimes pour reconnaître l'état hypertensif au cours de l'hyperpituitarisme. Ainsi, au cours de l'acromégalie, qui est l'expression classique la plus fréquente de ce trouble, l'hypertension est presque de règle, de façon que certains auteurs ont voulu voir dans celui-ci l'origine des perturbations cardio-vasculaires. En partant de cette constatation clinique, on a attribué à la glande pituitaire un rôle dans le maintien de l'équilibre de la tension artérielle. Étant donné que l'extrait du lobe

antérieur est resté sans action sur la pression artérielle, on a localisé cette fonction dans le lobe postérieur. De cette façon, on a conclu que le lobe postérieur déverse dans la circulation une substance à propriétés hypertensives, dont la présence constante à l'état normal, d'accord avec les produits de sécrétion d'autres glandes à sécrétion interne et d'accord avec l'action du système nerveux, assure le maintien du tonus artériel. Si le lobe postérieur est atteint d'insuffisance fonctionnelle, l'équilibre est rompu, la tension baisse; si, au contraire, ce lobe est en hyperfonctionnement, l'équilibre est rompu également, mais cette fois dans le sens d'hypertension. Ces constatations cliniques ont été confirmées jusqu'à un certain point par les résultats anatomo-pathologiques. En effet, dnas les cas d'hypofonctionnement accompagnés d'hypotension, on a trouvé des lésions destructives intéressant plus ou moins le lobe postérieur; par contre, dans les cas d'hyperactivité avec hypertension artérielle, des altérations hyperplasiques ont été constatées. Mais les résultats expérimentaux ne sont pas complètement d'accord avec la clinique et même ne le sont pas souvent entre eux. Cette discordance provient, paraît-il, des conditions de la technique expérimentale. En réalité, on n'a pas réussi à isoler les principes actifs de la glande pour pouvoir se mettre, au cours de ces expériences, dans des conditions physiologiques telles qu'on soit en droit d'assimiler les résultats acquis, avec extraits d'organe, à ceux qui ressortent de l'activité et des propriétés physiologiques de la glande. En outre, les différents extraits donnent des résultats quelquefois tout à fait opposés les uns aux autres.

Les résultats de l'école anglaise (Sw. Vincent, Schafer,

Pushing) et les recherches de G. Etienne et J. Parisot (26) ont introduit la conception suivante sur les propriétés de l'extrait hypophysaire : hypertension nette, vaso-constriction périphérique (moins prononcée que celle de l'adrénaline), augmentation par action directe de la force systolique. Mais les résultats obtenus en France, avec un extrait différent (alcoolique), par Claude et ses élèves, paraissent aller à l'encontre des précédents. En effet, ces auteurs ont constaté chez les sujets normaux, à la suite d'injection de l'extrait du lobe postérieur, une hypertension passagère et légère, suivie d'une hypertension plus ou moins accentuée, d'accélération du pouls, de pâleur des téguments (ces deux derniers signes décèlent l'action de l'extrait sur le sympathique).

Tandis que la conception de l'école anglaise cadre assez bien avec celle que suggère la clinique, la conception de l'école française est en contradiction nette. Quoi qu'il en soit, retenons que l'hypertension artérielle va, avec les troubles hypophysaires du type hyper et l'hypertension, avec ceux du type hypo, sans entrer dans la discussion de la nature et du mécanisme par lequel le tonus artériel se trouve influencé dans les deux cas.

DEUXIÈME PARTIE

Etude du syndrome polyglandulaire Acromégalie complexe

Jusqu'à maintenant, nous avons exposé la symptomatologie de l'acromégalie classique, dont l'étiologie et la pathogénie relèvent presque uniquement des troubles du fonctionnement hypophysaire, soit dans le sens d'hyperactivité totale ou partielle de la glande, soit dans le sens de l'hyperactivité d'une partie glandulaire associée à l'hypoactivité de l'autre. Mais, malgré que ces cas soient déjà assez complexes par l'enchevêtrement des différents syndromes hypophysaires, il y a des cas d'acromégalie beaucoup plus complexes, dans lesquels la symptomatologie se trouve particulièrement enrichie par l'altération des fonctions d'autres glandes endocrines, intervenant soit par action synergique, soit par action divergente.

Un cas de ce genre fait le sujet de notre observation, que nous allons citer maintenant.

OBSERVATION (1)

*M*lle *D...*, 37 *ans.*

Rien d'intéressant à signaler dans les antécédents héréditaires et personnels.

A été réglée à 14 ans. Les règles ont toujours été irrégulières. Il y a douze ans environ, les règles deviennent de plus en plus

(1) Extraite en partie de la thèse du docteur Drouet.

irrégulières, s'espaçant de trois à six mois, s'accompagnant de céphalée intense, surtout la nuit.

Il y a huit ans, suppression complète des règles.

En même temps, la malade s'aperçoit que ses pieds grossissent. Impossibilité de trouver des chaussures à sa mesure.

La mâchoire s'allonge progressivement, obligeant, à deux reprises, la réfection d'un appareil dentaire.

Ses mains augmentent de volume.

Sa voix devient masculine.

Ses cheveux deviennent cassants, et tombent.

Le système pileux se développe anormalement (moustache, barbe, poitrine, pubis).

Le thorax se bombe. Les seins diminuent.

Augmentation du poids.

Tout l'habitus extérieur de la malade se modifie, occasionnant des ennuis. La malade est prise, à diverses reprises, pour un homme déguisé.

Il y a dix-huit mois, la malade s'est aperçue que l'appétit et la soif augmentaient. La quantité des urines s'exagérait; en même temps la malade ressentait de violentes démangeaisons.

On trouve du sucre dans les urines, à l'occasion d'une intervention chirurgicale pour hémorroïdes.

En juillet 1918, la malade suit un traitement hypophysaire sans aucune amélioration.

Un régime alimentaire fait disparaître le sucre des urines en juin 1919.

En octobre suivant la glycose réapparaît.

Etat actuel. — Taille élevée. Habitus masculin. Pieds et mains épaissis, augmentés de volume, en battoir. Les bras et les jambes sont hypertrophiés. Face élargie et allongée; nez

augmenté dans ses dimensions; menton proéminent; lèvres épaisses. Un peu d'œdème des paupières. Langue énorme.

Les cheveux sont devenus rares sur la partie antérieure du crâne. La malade est obligée de porter perruque. Moustache et barbe assez apparentes. Système pileux assez développé sur la poitrine. Celui du pubis est modifié dans sa topographie. Il affecte un type masculin.

Le sternum fait une saillie assez prononcée en avant.

De temps à autre, œdème des malléoles.

Le corps thyroïde est nettement augmenté de volume.

Troubles de la voix, qui est devenue masculine.

Pas de troubles oculaires, ni du côté de la vision, ni du côté de la musculature externe et interne.

Soif ardente et appétit très augmenté.

Examen radiographique. — Montre un élargissement et la déformation très marqués de la selle turcique.

La radiographie des extrémités supérieures montre une hypertrophie très prononcée des os et de tous les tissus en largeur et en longueur.

Elle décèle la reviviscence du thymus, en même temps qu'une hypertrophie du cœur.

Pouls : 72. La peau est moite. La malade se plaint d'être sensible au froid.

Examen des urines (1) en 1919..... 3 litres 75.

Sucre en 1919..... 372 gr. par 24 heures.

Sucre le 26 février 1920..... 211 gr. 2 —

Sucre le 4 mars 1920..... 372 gr. 2 —

Sucre le 12 mars 1920..... 281 gr. 4 —

Sucre le 18 mars 1920..... 47 gr. 5 —

après administration d'extrait pancréatique.

(1) Nous devons cet examen à l'obligeance du docteur Verain.

Constante d'Ambard du 26 février 1920 : 0,105.

Indice de sécrétion uréique du 26 février 1920 : 45 %.

Urée au litre de sérum : 0 gr. 63.

En lisant cette observation, nous remarquons aussitôt que nous ne nous trouvons pas en présence d'un syndrome acromégalique simple. En effet, les choses paraissent beaucoup plus compliquées. Nous constatons qu'à ce syndrome principal sont venus se surajouter des troubles multiples qui proviennent du dysfonctionnement d'autres glandes non seulement endocrines, mais encore exocrines (rein).

Nous allons les analyser dans ce chapitre, en commençant par les troubles endocriniens.

CHAPITRE Ier

TROUBLES ENDOCRINIENS

1° *Thyroïde.* — Les troubles de la glande thyroïde, au cours de l'acromégalie, sont variables. On a noté de nombreuses fois des signes plus ou moins nets d'insuffisance thyroïdienne avec corps thyroïde difficilement palpable. Par exemple, dans l'observation de Rénon, Delille et Monier-Vinard (68), on constate le faciès myxœdémateux, les sourcils peu développés, les extrémités épaissies, infiltrées et légèrement cyanosées, également la torpeur intellectuelle; l'amnésie, l'hypothermie, la diminution de l'excrétion

d'urée. Donc, les signes nets de l'hypothyroïdie. Les mêmes signes d'insuffisance thyroïdienne se rencontrent dans l'observation de Rénon et Delille (69, 70). Dans l'observation de Caussimont (10 *bis*), les signes du myxœdème, au cours de l'acromégalie, sont des plus nets. En effet, le corps thyroïde imperceptible à la palpation, l'infiltration abondante et œdémateuse du tissu cellulaire sous-cutané, le faciès bouffi, des modifications du système pileux, la cryésthésie, l'hypoglobulie, les troubles psychiques, la tolérance pour les hydrates de carbone, sont autant de preuves de l'hypothyroïdie.

L'autopsie a confirmé l'interprétation clinique des symptômes. Mais, d'autre part, les signes d'hyperthyroïdie ne sont pas rares au cours de l'acromégalie. Aussi Claude (13) a observé une jeune acromégalique de 19 ans, avec des symptômes d'hyperthyroïdie suffisamment complets, pour qu'on puisse leur donner le nom de basedowisme (hypertrophie thyroïdienne, exophtalmie, tachycardie, tremblements, nervosité). Gilbert Ballet et Laignel Levastine (3) ont observé également l'acromégalie avec hyperfonctionnement corrélatif de la thyroïde. Enfin, pour ne citer que ce cas encore, Aloyso de Castro (10) a rapporté un cas d'acromégalie avec la plupart des symptômes classiques, compliqué d'un léger degré de basedowisme.

Si nous nous rapportons à notre observation, nous verrons qu'elle signale d'une façon nette une augmentation de volume de la glande thyroïde. Mais aucun signe qui traduirait, soit l'hyperthyroïdisme, soit le dysthyroïdisme, soit enfin l'hypothyroïdisme, ne figure chez notre malade. La malade ne présente ni exophtalmie, ni aucun trouble oculaire; le pouls est normal (72); il n'y a pas d'éréthisme

cardiaque. Egalement, le tremblement n'existe pas; son psychisme ne présente rien de particulier.

Si on essaie d'envisager cette hypertrophie thyroïdienne comme l'hyperplasie, non de l'élément noble cette fois, mais de l'élément conjonctif qui produirait, par son développement exubérant, la compression des vésicules glandulaires et de l'insuffisance de l'organe, on ne pourrait pas s'arrêter longtemps à cette hypothèse, puisque dans la symptomatologie de notre malade ne figure aucun signe d'hypothyroïdie. Ainsi l'infiltration œdémateuse des téguments, la sécheresse de la peau, l'augmentation de la tolérance pour les hydrates de carbone, l'hypotension, les troubles psychiques sont en défaut. Par contre, nous remarquons l'abaissement du taux d'assimilation des hydrates de carbone, puisque nous avons la glycosurie. Mais nous devons avouer qu'il y a quelques petits signes qui existent d'autre part, dans l'hyperthyroïdie fruste. Cette dernière, disons-le en passant, est caractérisée, d'après Hertaghe et d'autres, par l'alopécie des sourcils et du cuir chevelu, par la frilosité, la tendance à l'obésité, les œdèmes de la face, l'apathie, la cyanose avec refroidissement des extrémités. Or, de tous ces signes, nous ne rencontrons chez notre malade que deux : la cryesthésie et l'alopécie. Mais la cryesthésie peut relever d'autres causes. Elle n'est nullement symptomatique de l'hypothyroïdie. L'alopécie de notre malade est localisée seulement au cuir chevelu (les sourcils sont normalement fournis), ce qui contraste assez avec l'hypertrichose sur le reste du corps. Donc, en présence de ces signes accessoires et même incomplets, on ne saurait déduire qu'ils sont ré-

vélateurs d'une hypothyroïdie, étant donné que les signes essentiels de celle-ci manquent.

Or, en l'absence des signes d'hyper et d'hypothyroïdie, on est en droit de conclure qu'il s'agit d'une hypertrophie parenchymateuse — adénomateuse — sans hyperactivité fonctionnelle. Faut-il conclure que les cellules néoformées ne sont pas douées de propriétés sécrétrices glandulaires? D'ailleurs, les faits de ce genre se rencontrent assez fréquemment (7 fois sur 33, d'après les recherches de Cossimont). Comment expliquer cette hypertrophie? Quelle relation faut-il voir avec la tumeur pituitaire? Est-ce une hypertrophie pour ainsi dire synergique, en vertu de laquelle la thyroïde s'hypertrophie par suite de l'hypertrophie hypophysaire, et faut-il déduire que l'une est stimulante pour l'autre? Aucun fait ne le prouve, d'autant plus qu'il y a des cas dans lesquels la thyroïde s'atrophie au cours de l'hyperplasie pituitaire.

Est-ce, d'autre part, une réaction compensatrice à l'effet toxique de l'hyperpituitarisme, étant données les propriétés anti-toxiques de la thyroïde? Cette hypothèse est à envisager, car l'extrait hypophysaire donne de remarquables résultats dans le basedowisme. Donc, l'hyperhypophysie compense l'hyperthyroïdie. On pourrait en conclure qeu l'hyperthyroïdie peut compenser l'hyperhypophysie, ce qui expliquerait l'absence de troubles, si la compensation est harmonieuse.

Est-ce enfin l'hypertrophie sous l'influence d'une même cause morbide, obscure, la même qui a forcé le corps pituitaire (l'acromégalie nous le prouve) à réagir si énergiquement? Malgré les faits qui parlent de l'action vicariante de ces deux glandes, c'est-à-dire de l'action en vertu de

laquelle les deux organes peuvent se suppléer, ce qui pourrait jusqu'à un certain point prouver qu'elles sont capables de réagir de la même façon aux mêmes causes, il est tout de même difficile d'admettre, sans beaucoup de réserves, une telle hypothèse.

Nous reviendrons plus tard sur ce problème, en envisageant encore la possibilité de l'intervention du sympathique.

2° *Surrénales.* — L'intervention des surrénales dans l'acromégalie est moins fréquente que celle de la thyroïde; en tout cas, plus difficile à mettre en évidence. Tout de même, on note, dans quelques cas, des signes d'insuffisance surrénalienne avec hypotension, et même des signes d'addisonisme (Motais). D'autre part, quelques auteurs ont signalé le syndrome d'hyperactivité surrénale, manifesté par la pression artérielle élevée, le cœur hypertrophié, l'aorte dilatée, artères athéromateuses, etc., au cours de l'acromégalie. Une observation de ce genre a été publiée par Claude et Baudouin (13 et 15). A l'autopsie, les surrénales, très augmentées de volume, ont présenté des lésions hyperplasiques et adénomateuses. Dans notre cas, nous nous trouvons en présence d'un symptôme qui doit faire penser à l'altération, au moins fonctionnelle, de ces organes. En effet, il s'agit d'un état d'hypertension artérielle. La pression artérielle prise au Pachon oscille entre 12-17 et 11-16 1/2. Nous avons dit que l'hyperactivité pituitaire peut être responsable de l'hypertension et que cet état est presque de règle dans l'acromégalie. D'autre part nous verrons qu'on pourrait envisager dans cet état un élément rénal, étant donné les signes de néphrite interstitielle. Mais, dans le cas actuel, nous ne nous trouvons pas

en présence d'une hypertension légère qui pourrait être mise sur le compte d'un hyperfonctionnement permanent du lobe postérieur, en supposant que celui-ci déverse dans le sang une quantité antiphysiologique de principes hypertenseurs. Tout porte à croire que l'hypophyse et l'état du filtre rénal ne sont qu'en partie responsables de cette hypertension.

D'autre part, l'observation de notre malade nous signale un certain degré d'hypertrophie cardiaque. Or, en se basant sur les faits et surtout sur le haut degré d'hypertension, on a assez de raisons de soupçonner, sinon d'affirmer, l'intervention des surrénales. L'explication la plus plausible de l'hypertension serait en premier lieu une hyperactivité surrénalienne, consécutive ou non à une hyperplasie adénomateuse, quoique, la triade du syndrome surréno-vasculaire (Josué) [54] ne soit pas complètement réalisée, et que les petits signes de l'hypertension artérielle ne soient pas complets (vertiges, étourdissements, troubles visuels). Rappelons que cette triade consiste dans l'hypertension artérielle, l'hypertrophie cardiaque et la sclérose vasculaire.

En admettant cette intervention surrénalienne, une question se pose tout de suite; c'est celle qui consiste à expliquer la genèse des troubles surrénaux. Comme pour la thyroïde, plusieurs hypothèses peuvent être envisagées. D'abord celle qui se base sur la même nature des troubles, en ce sens que les troubles hypophysaires sont orientés dans le sens de l'hyperactivité fonctionnelle, comme ceux des surrénales. Peut-on en conclure à la possibilité d'une cause morbide commune qui, en agissant sur les deux organes, a produit les mêmes effets? Rappelons que ce n'est qu'une hypothèse que rien ne prouve d'une façon évidente.

D'ailleurs, les relations interglandulaires, dans ce cas particulier, sont fort peu connues.

La seconde hypothèse, que la lésion hypophysaire primitive ait pu retentir sur les surrénales, est à envisager également avec les mêmes réserves. On peut penser que les principes actifs du corps pituitaire, se trouvant en excès dans la circulation, ont agi sur les surrénales en suractivant leur fonctionnement ou même en conditionnant leur hypertrophie.Mais aucune preuve précise ne peut être fournie à cette manière de voir.

Enfin, la dernière hypothèse repose sur la fonction antitoxique bien connue des surrénales. On peut se demander si cette hyperactivité surrénalienne n'est pas la conséquence d'une certaine toxicité surrénalienne à la suite de l'hyperactivité hypophysaire, afin de pouvoir neutraliser l'effet nocif de celle-ci sur les éléments anatomiques. Dans ce cas, notre malade devrait avoir un degré notable d'hypercholestérinémie, ce qui n'a pas pu être constaté. Cette hypothèse, sur laquelle on doit s'arrêter un instant, est difficile à adopter, d'autant plus que nous avons noté la possibilité de l'état d'insuffisance de la même glande en coïncidence avec l'hyperactivité hypophysaire.

Donc, il est difficile de se rallier à l'une ou à l'autre de ces trois hypothèses, faute de preuves suffisamment probantes. Il n'est pas impossible que l'action du sympathique joue également un certain rôle dans la genèse des troubles surrénaux; nous y reviendrons plus tard.

Après la discussion du dysfonctionnement surrénalien possible, passons aux modifications pathologiques du thymus.

3° *Thymus.* — La radiographie a montré, chez notre malade, une augmentation très nette du volume de cet organe.

Ce sont encore les premières observations de Pierre Marie qui ont signalé à l'autopsie la persistance du thymus au delà du terme physiologique.

Il est incontestable que le thymus joue un rôle pendant la vie fœtale, pendant l'enfance, jusqu'à l'adolescence; sans qu'on soit bien fixé sur la nature de ce rôle, fait curieux, il est destiné à disparaître juste à l'époque où les glandes génitales doivent commencer leur fonctionnement. L'expérimentation a montré que l'hypophysectomie est suivie d'une régression précoce du thymus. Donc l'insuffisance expérimentale de l'hypophyse aboutit à l'atrophie, tandis que l'hyperactivité (l'acromégalie), à sa conservation au-delà du temps normal. On pourrait conclure de ces faits qu'il existe une relation fonctionnelle étroite entre ces deux organes, sans qu'on puisse pénétrer dans leur essence. Quelques expérimentateurs (75) ont essayé de mettre en évidence les relations entre le thymus et les glandes génitales mâles. Ils ont montré que la castration retarde l'involution thymique; mais chez la femelle ces relations interglandulaires paraissent ne pas exister.

Quoi qu'il en soit, la constance de la non involution ou de la reviviscence du thymus ne peut pas être considérée comme un simple hasard et une simple coïncidence. De nouvelles recherches sont indispensables.

4° *Pancréas.* — Notre malade présente une forte glycosurie. A côté de ce symptôme, nous remarquons la polyu-

rie, la polydipsie et la polyphagie. Donc, la tétrade symptomatique du diabète se trouve réalisée. Quelques symptômes accessoires (prurit) viennent encore compléter le tableau. La glycosurie est forte, 377 grammes par 24 heures, avant tout traitement. Avant d'entrer dans l'étude de la pathogénie du diabète et avant d'essayer de démontrer son origine pancréatique (en partie au moins), nous allons rappeler en quelques mots les conditions physiologiques de la glycérine et du métabolisme des hydrates de carbone.

L'orthoglycémie, c'est-à-dire le maintien dans le sang d'une proportion de sucre adéquate au fonctionnement normal de l'organisme, résulte de l'équilibre entre un certain nombre de fonctions élémentaires. Ces fonctions sont les suivantes :

1° La fixation du sucre à l'état de glycogène. C'est la fonction glycogénique effectuée dans le foie, mais elle est plus ou moins apparente dans les diverses cellules de l'organisme et, en particulier, dans les cellules musculaires pour le sucre du sang.

2° L'hydrolyse du glycogène ou formation de glycose au dépens du glycogène. C'est l'action inverse de la précédente, nommée *fonction glycogénolytique*, qui siège partout où il y a du glycogène, mais dont l'activité maximale est dans le foie.

3° La destruction du glycose ou la fonction glycolytique, qui est la propriété de toutes les cellules de l'organisme.

4° La fonction régulatrice du rein, qui est caractérisée à l'état normal par une imperméabilité absolue jusqu'au seuil déterminé de la glycémie. Les modifications pathologiques de ce seuil sont possibles, ce qui explique la genèse de quelques diabètes dits rénaux, qui sont, disons-le

en passant, le plus souvent accompagnés d'hypoglycémie, ce qui est est d'ailleurs encore une preuve de leur origine.

Ces quatre fonctions se trouvent en rapport d'équilibre à l'état normal, par le jeu complexe d'un certain nombre de glandes à sécrétion interne, qui ont pour rôle d'activer ou d'inhiber une ou plusieurs de ces quatre fonctions élémentaires. Mais, s'il en est ainsi, cette conception n'exclue nullement le rôle prépondérant du système nerveux et, en particulier, du système nerveux sympathique qui, en vertu de son stimulus physiologique, régit le fonctionnement du système endocrinien par un mécanisme assez complexe et assez obscur. C'est surtout dans les conditions pathologiques, à l'occasion de la rupture de cet équilibre glycémique, que son action devient plus apparente. Le rôle des glandes à sécrétion interne dans le métabolisme des hydrates de carbone, malgré les progrès faits dans leur étude, n'est pas, à l'heure actuelle, complètement élucidé. On peut cependant admettre quelques faits plus ou moins démontrés expérimentalement et cliniquement, que nous allons passer en revue séparément pour chaque glande.

a) *Le rôle du pancréas.* — Ce sont Mehring et Minkowski qui ont montré, en 1869, que le pancréas possède deux sécrétions : une externe, déversée dans le duodésum, connue et étudiée depuis longtemps en qualité de ferment digestif, et une interne, déversée dans le sang et localisée, très probablement, dans les parties glandulaires spéciales décrites sous le nom d'ilots de Langherhans. Nous ne décrirons pas la longue série de laborieuses expériences qui ont eu pour but de démontrer la réalité et le rôle de cette sécrétion langherhansienne. Nous ajouterons que les constatations anatomo-pathologiques ont confirmé, à plusieurs

reprises, les résultats expérimentaux en décrivant les différentes scléroses et dégénérescences de ces parties glandulaires chez les sujets diabétiques.

L'action de la sécrétion interne pancréatique serait multiple. Elle s'exerce d'abord sur le métabolisme des hydrates de carbone dans l'organisme. Pour certains auteurs, comme Lépine, le principe actif des ilots (l'insuline, d'après Schafer) serait une substance glycolytique. A son défaut, le sucre ne pouvant pas être transformé et utilisé, est excrété tel que, selon le mode de l'élimination rénale des substances avec seuil. Pour d'autres, c'est une kynase qui convertirait un proferment existant dans le sang en ferment actif, pour assurer la transformation du glycose. Enfin, on pense, ce qui est le plus possible d'après Schafer, que l'insuline possède une double action : d'une part, d'empêcher la glycogénolyse ou transformation du glycogène en glycose, et, d'autre part, de favoriser la fixation du glycogène par la cellule hépatique au dépens du glycose de la veine porte. Nous ne pouvons passer sous silence la conception intéressante de Allen et Brown (8), qui se base sur de nombreuses expériences que nous ne pouvons pas relater ici. Pour ces auteurs, le glycose qui pénètre dans le sang se comporte très différemment chez le diabétique et le non diabétique. Or, il se comporte comme une substance cristalloïde chez les premiers et colloïde chez les seconds. Le fait qu'il se comporte comme colloïde chez le non diabétique est dû à ce que sa molécule se combine à la mollécule colloïde des protéïnes par action catalytique de l'hormone pancréatique (qu'ils appellent l'ambocepteur pancréatique). Ce processus complexe s'accomplirait au sein du protoplasma des cellules qui, d'une façon

générale, utilisent le sucre ou assurent son passage dans le sang (cellules endothéliales des capillaires).

Quoi qu'il en soit, la suppression de cette substance pancréatique a pour résultat que le glycogène hépatique est mobilisé et que le glycose alimentaire, venu par la veine porte est incapable d'être fixé par le foie. Tous ces processus aboutiront à l'accumulation du sucre dans le sang, donc à l'hyperglycémie qui, une fois que le seuil rénal se trouve dépassé, amènera la glycosurie.

Les hydrates de carbone n'étant pas utilisés pour les besoins énergétiques, l'organisme fait appel aux graisses et aux protéïnes, ce qui a la valeur d'une véritable autophagie et ce qui aboutit à la cachexie, tandis que les produits de transformation incomplète et aberrante de ces corps, doués d'une toxicité remarquable pour les éléments cellulaires, sont la cause de l'acidose et du coma diabétique. Il s'ensuit que le diabète peut être défini (Brown) comme une perturbation de tous les métabolismes : métabolismes des hydrates de carbone, des graisses, des substances protéïques et même des sels anorganiques. Ces troubles des différents métabolismes interviennent dans une proportion variable avec chaque malade; mais c'est la perturbation métabolique des hydrates de carbone qui est certainement la plus apparente. A côté de cette action sur les métabolismes, les produits de sécrétion pancréatique, d'après quelques auteurs, seraient capables d'agir sur le seuil rénal pour le sucre, en l'augmentant. Or, en son défaut le seuil se trouvera abaissé. On peut en conclure que la glycosurie pancréatique possède un élément rénal à côté de l'élément métabolique principal.

b) *Le rôle des capsules surrénales.* — Le principe actif des glandes surrénales, l'adrénaline, possède un pouvoir glycogénolytique expérimental intense, en favorisant la transformation — contrairement aux produits de la sécrétion pancréatique — du glycogène hépatique en glycose, qui passe ensuite dans le sang en produisant l'hyperglycémie et la glycosurie adrénalinique. Quelques expériences (75) autorisent à croire que la piqûre du quatrième ventricule produirait, par l'intermédiaire des splanchniques, une hyperadrénalinémie qui, de son côté, réaliserait une glycogénolyse hépatique. Nous verrons plus tard que cette glycosurie renferme encore un élément hypophysaire. En outre, l'adrénaline aurait la propriété de stimuler le métabolisme des protéïnes en hydrates de carbone. Nous devons signaler que, d'après quelques auteurs, l'activité de l'adrénaline ne s'exercerait pas seulement par action directe sur le foie, mais encore indirectement, par l'intermédiaire d'une action inhibitrice sur le pancréas. Les expériences faites à ce sujet sont assez démonstratives. Mais, malgré ces résultats expérimentaux et malgré la conception surrénalienne de quelques glycosuries émotives, coïncidant avec une hypertension notable, et observées fréquemment chez les shockés au cours de la guerre, aucun fait probant et certain n'a pu mettre en évidence l'existence d'un diabète adrénalinique, plutôt surrénalien, c'est à dire résultant purement d'une suractivité surrénalienne.

c) *Le rôle de l'hypophyse.* — Une place importante doit être réservée à cet organe. Nous avons déjà eu l'occasion de parler du rôle de cette glande dans le métabolisme des hydrates de carbone. En effet, ce rôle important serait

dévolu à son lobe postérieur, en ce sens que son fonctionnement insuffisant amènerait une tolérance inusitée des hydrates de carbone et la transformation de ces corps en graisse, qui sera ensuite emmagasinée dans les différents tissus, tandis que, au contraire, son activité exagérée déterminerait une glycogénolyse au niveau du foie et ensuite une hyperglycémie avec glycosurie, si les conditions de celle-ci sont réalisées. Expérimentalement, on réussit à produire la glycosurie par injection du lobe postérieur de l'hypophyse — ce qui est encore une preuve de son rôle physiologique — à condition, toutefois, qu'on administre en même temps un repas riche en hydrates de carbone. Cette expérience est appelée « l'épreuve de l'hypophyse ». Ceci est expliqué par l'hypothèse que le lobe postérieur de l'hypophyse agit surtout sur les réserves glycogéniques du foie, qui sont justement renouvelées par ledit repas.

d) *Le rôle du système thyro-parathyroïdien.* — Ce système joue également un rôle assez important dans le métabolisme des hydrates de carbone, mais il est moins direct que celui du pancréas, de l'hypophyse et probablement des surrénales. En effet, la présence dans le sang de ces principes actifs en quantité exagérée produirait également une mobilisation du sucre, une glycogénolyse. Mais ce processus semble s'effectuer par l'intermédiaire du pancréas, ou même des surrénales, par inhibition des fonctions physiologiques du pancréas et par exagération des sels des glandes surrénales. Quoi qu'il en soit, il est maintes fois constaté en clinique que les troubles de l'hyperthyroïdie sont accompagnés d'une diminution quelquefois considérable du pouvoir assimilateur des hy-

drates de carbone dans l'organisme — ce qui facilite l'épreuve de glycosurie alimentaire et aboutit même, dans quelques cas, à l'hyperglycémie et à la glycosurie. Ainsi la glycosurie est relativement fréquente dans le syndrome basedowien. Au contraire, la clinique nous enseigne que, dans les états de l'hypothyroïdisme, on constate le plus souvent une tolérance élevée de ces corps, ce qui favorise leur transformation en graisse et l'apparition de l'obésité.

Donc, ces troubles métaboliques au cours des différents états du dysfonctionnement thyroïdien sont, à peu de choses près, identiques à ceux qu'on observe respectivement dans l'hyper et l'hypopituitarisme, tout en étant moins prononcés et moins directs.

e) *Le rôle du sympathique.* — Après ce court aperçu du rôle glycogénique du système endocrinien et avant d'aborder l'analyse du diabète de notre malade, nous devons nous arrêter quelques instants sur le rôle de la portion thoraco-lombaire du sympathique sur le métabolisme des hydrates de carbone. Son action est peut-être moins directe, mais non moins importante. En effet, si les lésions organiques du pancréas, de l'hypophyse, du corps thyroïde, et probablement des surrénales, peuvent déterminer le diabète par action de leurs hormones d'abord, et par rupture de l'équilibre qui résulte de leurs fonctions réciproques ensuite — il y a des cas de diabète dans lesquels cette rupture ne peut être expliquée par aucune lésion glandulaire. Mais, si cette rupture ne s'est pas faite par l'intermédiaire des lésions endocriniennes, elle serait encore possible par l'action du sympathique. Le sympathique exerce, comme nous aurons l'occasion de le voir,

une action fondamentale sur l'ensemble du système endocrinien, pour assurer l'harmonie de son fonctionnement, et sur chaque élément en particulier, en qualité de nerf sécréteur et trophique. Quelques faits, que nous allons citer, mettent en évidence cette action (1).

L'excitation du sympathique produit l'hyperglycémie par exagération de l'activité sécrétrice de l'hypophyse, du corps thyroïde, des glandes surrénales. Étant donnée l'action stimulante du vague pour le pancréas d'une part, et l'antagonisme fonctionnel de ce nerf (qui appartient au système parasympathique cranial) [32] et du sympathique de l'autre, on est en droit de conclure que l'excitation du sympathique inhibe le pancréas. Or, en rapprochant ces deux faits, on peut déduire que les troubles du sympathique, c'est-à-dire ceux qui caractérisent une hypertonie, peuvent être rendus responsables pour les cas de diabète dans lesquels les glandes à sécrétion interne sont exemptes de toute lésion organique. Le sympathique, dans ces états d'hypertonie, agirait sur le pancréas en inhibant sa sécrétion interne qui, comme nous le savons, augmente normalement la tolérance pour le sucre, et sur les autres glandes, en exagérant leur sécrétion qui a, par contre, la propriété d'abaisser cette tolérance. Le résultat de cette double action serait l'hyperglycémie et la glycosurie. Pour ces raisons, l'auteur a classé les diabètes en deux catégories : 1° les diabètes d'origine organique ; 2° les diabètes d'origine sympathique.

***

(1) Nous puisons ces renseignements dans l'article du docteur L. Brown (8).

Dans notre cas, nous nous trouvons en présence d'un diabète affirmé, avec glycosurie intense (372 gr. par 24 heures), polyurie assez abondante (3750 cm.^{3}), polydipsie et polyphagie. Essayons d'éclairer, dans la mesure du possible, sa pathogénie.

L'intervention hypophysaire dans la production de cette glycosurie ne fait aucun doute. En effet, nous avons vu que l'acromégalie est un trouble d'hyperfonctionnement du lobe antérieur de la pituitaire — ayant pour substratum anatomique, dans le cas particulier, une hypophyse notablement hypertrophiée, comme nous le prouve la radiographie. Mais ce processus néoplasique a dû probablement gagner a là suite le lobe postérieur, stimuler et exagérer son fonctionnement normal. Or, nous savons que l'hyperactivité de ce dernier est surtout caractérisée par un abaissement de la limite d'assimilation des hydrates de carbone. Les hormones hypophysaires paraissent agir sur les réserves glycogéniques en les mobilisant et en produisant conséquemment l'hyperglycémie et la glycosurie.

La clinique nous enseigne que la glycosurie est très fréquente dans l'acromégalie. Hausemann l'a observé douze fois sur 97 cas; Hinsale, quatorze fois sur 130; Borchardt, dans 35 % des cas; Pierre Marie jusqu'à 50 % (41). En lisant les nombreuses observations qui concernent la glycosurie au cours du syndrome acromégalique, on a l'impression que la glycosurie dans ces cas, tout en étant assez élevée avant le traitement, cède assez rapidement au régime approprié, pauvre en hydrates de carbone. Aussi, dans le cas de Sainton et Rol (74), la glycosurie tombe sensiblement par l'institution d'un tel régime. Egalement, dans un autre cas semblable (observation de Launnois et

Roy (43), le régime fait descendre la quantité de sucre de 386 grammes à 4 grammes. Notons que le régime a eu une influence encore plus heureuse dans le cas de Labbé et Langlois (42), où la glycosurie s'est trouvée réduite de 300 grammes à 25 grammes, et puis finalement à 0. Nous citerons de nouveau le cas de L. Brown, d'une femme de 63 ans, glycosurique, avec selle turcique notablement élargie, avec des troubles oculaires (hémianopsie); par contre, sans aucun signe acromégalique, même fruste. Chez elle, la glycosurie a disparu très rapidement par le régime. Donc, dans ce dernier cas, où la glycosurie est manifestement hypophysaire, le régime a eu rapidement raison d'elle.

Chez notre malade, le régime n'a eu qu'une influence passagère au début; mais plus tard, à son insu, le glycose est réapparu. Donc, elle diffère par ce caractère des autres cas que nous avons envisagé. D'une façon générale, nous pouvons dire que notre cas est caractérisé par une glycosurie élevée et par une persistance qu'elle montre à l'égard du régime pauvre en hydrates de carbone. Certains auteurs (Allen, Brown) pensent, comme nous l'avons déjà signalé, que l'hypophyse, en ce qui concerne la glycosurie, agit surtout — comme le corps thyroïde et les glandes surrénales — en mobilisant les réserves réparties particulièrement dans le foie. Puisque ces réserves ne peuvent pas être grandes et inépuisables, ces auteurs estiment que la glycosurie, qui se produit à leurs dépens, ne pourrait être très forte et, en outre, elle devrait céder facilement au régime, à condition que celui-ci ne les renouvelle plus. Pour ces raisons, le régime a eu, dans les cas précités, une influence heureuse. Mais, d'après les mêmes auteurs, l'in-

suffisance pancréatique se répercute encore sur les hydrates de carbone alimentaires qui, à défaut de « l'embocepteur pancréatique », ne pourraient être retenus par l'organisme, mais se trouvent excrétés tels que. Ils considèrent que, pour ces motifs, le diabète pour insuffisance pancréatique amène des troubles métaboliques beaucoup plus profonds et conséquemment une glycosurie beaucoup plus abondante que ne l'est celle qui résulte de l'hyperactivité hypophysaire, thyroïdienne et surrénalienne.

En admettant comme très probable la conception de ces observateurs et en se rappelant que notre glycosurie est à la fois abondante et rebelle au régime, nous sommes assez autorisés à soupçonner une autre origine en plus de l'origine hypophysaire indiscutable : celle du pancréas. Mais le fait décisif, qui affirme une étiologie nouvelle et surajoutée à la première, est le traitement opothérapique et ses résultats. L'opothérapie hypophysaire est sans effet, ce qui est compréhensible, étant donné nos connaissances de la nature du diabète hypophysaire, mais c'est l'opothérapie pancréatique qui a été particulièrement efficace, parce qu'elle a fait tomber la glycose urinaire de 372 gr. à 44 par 24 heures. Ce fait est très significatif. En poursuivant plus loin l'analyse de notre observation, nous constatons que, malgré les doses élevées et réitérées de l'extrait administré, la glycosurie n'a pas disparu complètement. Une certaine quantité de glycose persiste et se montre réfractaire à l'action et à la dose de l'extrait pancréatique. Or, ce fait montre nettement que le pancréas n'est pas seul responsable de cette glycosurie, mais qu'une partie revient toujours à l'hypophyse.

En résumé, la glycosurie abondante, qui n'a presque pas

été influencée par le régime pauvre en hydrates de carbone, n'a pu être sensiblement réduite que par l'administration de l'extrait pancréatique — ce qui démontre sa nature pancréatique, — mais un certain taux de glycose persiste à son insu, ce qui confirme encore son origine hypophysaire. En chiffres, la glycosurie pancréatique est de 328 grammes et la glycosurie hypophysaire de 44 grammes. Sans pouvoir répondre si la lésion hypophysaire primitive tient sous sa dépendance les altérations secondaires du pancréas, soit directement, soit, ce qui est plus probable comme nous le verrons, par l'intermédiaire du jeu complexe des autres glandes endocrines et même peut-être du système nerveux — ou si les altérations pancréatiques sont indépendantes, nous pouvons affirmer que les troubles pancréatiques, organiques ou fonctionnels, sont devenus suffisamment intenses pour pouvoir engendrer une telle glycosurie.

Ayant admis la grande probabilité, sinon la certitude, de la double pathogénie de ce diabète, il y a lieu de se demander si les choses ne sont pas plus complexes encore. Nous avons conclu, devant la nature de quelques symptômes, que nous nous trouvons en présence du syndrome d'hyperactivité surrénale (hyperépinephrie). Or, il n'est pas absolument impossible que cet état, avec son hyperadrénalinémie, n'intervienne pas dans la genèse des troubles métaboliques des hydrates de carbone, soit par action directe sur le foie, soit, comme nous le verrons plus tard, par l'intermédiaire du pancréas en l'inhibant, ou même par l'intermédiaire du sympathique. Autant de problèmes auxquels nous ne pourrons donner dès maintenant

aucune réponse. Nous les examinerons dans la dernière partie de ce travail.

Donc, en résumé, nous pouvons dire que presque tous les éléments de l'appareil endocrinien sont touchés; car, à côté de la lésion hypophysaire, qui est probablement primitive, nous avons constaté l'hypertrophie de la thyroïde, l'hypertrophie et la non-involution ou la reviviscence du thymus, l'hyperactivité des surrénales et l'insuffisance, fonctionnelle au moins, du pancréas endocrine. Mais il y a encore un organe à fonction interne, dont les signes de souffrance sont si nets que nous ne saurions le passer sous silence : ce sont les ovaires.

5° *Ovaires.* — En effet, comme cela arrive le plus souvent chez les femmes acromégaliques, la dysménorrhée a été le plus précoce des symptômes que notre malade ait présenté. Quelques années plus tard, à cette dysménorrhée s'est substituée l'aménorrhée, persistante jusqu'à aujourd'hui. Si on admet que les troubles hypophysaires sont primitifs dans l'acromégalie, on peut alors juger à quel point les glandes génitales sont sensibles au moindre trouble de la fonction hypophysaire, parce qu'elles ont accusé des signes d'insuffisance avant tout autre symptôme hypophysaire. Or, les relations fonctionnelles entre l'hypophyse et les glandes sexuelles sont très étroites. Elles sont nombreuses; mais nous ne nous occuperons que de celles qui envisagent l'action de l'hypophyse sur l'évolution de ces glandes. Nous avons dit, dans les premières pages de ce travail, que les différents troubles hypophysaires, surtout ceux qui relèvent du lobe postérieur, retentissent fortement sur les glandes génitales en arrêtant leur développement physiologique ou en leur faisant subir une involution régres-

sive, comme par exemple dans le nanisme et l'infantilisme hypophysaire, le syndrome adiposo-génital. Mais dans les troubles du type hyper, malgré une certaine hyperactivité, d'ailleurs inconstante, de ces glandes au début, ce qui est le plus fréquent, c'est encore l'atrophie et l'arrêt de développement. Or, étant donnée la dépendance bien connue des caractères sexuels secondaires de l'état physiologique des glandes génitales, il n'y a rien d'étrange, si ces caractères, dans le cas d'insuffisance diastématique ou ovarienne, ne se précisent pas ou bien régressent, s'ils ont eu le temps de se développer avant les troubles de ces glandes.

Chez notre malade, les troubles ovariens primaires et secondaires sont des plus nets. Ils manifestent tous l'insuffisance, ou peut-être même la stérilité sécrétoire des glandes ovariennes à fonction endocrine et exocrine. En effet, à la dysménorrhée du début a succédé l'aménorrhée définitive, comme nous l'avons dit. Ensuite l'atrophie des mamelles, l'abondance et la topographie masculine du système pileux sur le corps, la gravité de la voix, le changement de tout l'habitus qui, de féminin, devient de plus en plus masculin, sont la signature d'une insuffisance ovarienne absolue.

Mais, à propos de cette précocité des troubles ovariens dans l'acromégalie, une question se pose. Nous avons vu que, dans notre cas, ils précèdent tout signe de dysfonctionnement hypophysaire. Dans le cas publié par Caussimont (10 *bis*), ils sont également les plus précoces. Rappelons que la selle turcique dans ce dernier cas est normale et qu'on y met en doute, peut-être à tort, le dysfonctionnement hypophysaire. Dans ce fait précis, que

les troubles ovariens sont précoces, il est impossible de voir seulement un jeu du hasard, une coïncidence simple. Il y a plutôt lieu de se demander, d'une part, si une relation importante de cause à effet n'existe pas entre les troubles ovariens et les troubles hypophysaires, en ce sens que les premiers ont conditionné les seconds, et si, d'autre part, comme dans le second cas cité, les troubles ovariens ne sont pas encore plus directement responsables des troubles acromégaliques. Avant de préjuger quoi qu'il soit, examinons d'abord les faits acquis concernant la réaction de l'hypophyse aux différents troubles des glandes génitales. Hataï (75) a établi que l'ablation des ovaires est suivie d'une augmentation du volume de l'hypophyse beaucoup plus légère que ne l'est cette augmentation, après la castration chez le mâle. Donc, cette expérience tend à prouver que l'insuffisance complète de l'ovaire détermine une hypertrophie pituitaire. Sternach et Scheidt (75) prétendent que cette hypertrophie est conjurée par la greffe de l'ovaire. Une objection est à faire immédiatement : la chlorose, qui relève de l'insuffisance ovarienne, par exemple dans l'état de grossesse, est également accompagnée d'une hypertrophie hypophysaire. Donc, l'expérimentation ne permet de déduire rien d'autre, sinon que les altérations des glandes génitales retentissent sur l'hyphyse. Ces faits contradictoires ne nous autorisent pas à conclure que l'insuffisance ovarienne puisse être le point de départ d'une hyperactivité hypophysaire suffisante pour engendrer le syndrome acromégalique. La clinique nous enseigne que les troubles ovariens existent dans 90 % des cas, comme des signes précoces dans la maladie de Marie. Ainsi Brown signale un cas dans lequel

l'évolution de l'acromégalie a été postérieurement aggravée et accélérée par l'état de grossesse concomittante. Donc, devant ces faits contradictoires, faut-il pencher plutôt pour la première hypothèse, c'est-à-dire que les troubles hypophysaires sont primitifs, mais que, étant donnée l'extrême sensibilité des ovaires à l'égard de l'hypophyse, que celle-ci soit normale ou pathologique et étant donné leur rôle physiologique, leurs troubles, en réalité secondaires, sont cliniquement primitifs. Il est difficile de se prononcer.

Pour le cas de Caussimont, avec la conception que les troubles ovariens sont encore plus directement responsables du syndrome acromégalique, il faut faire une réserve. Il est entendu que les troubles ovariens ont été les premiers dans ce syndrome endocrinien; mais la valeur de ce symptôme paraît être tout autre que dans le cas précédent, étant donnés les signes manifestes de l'hypothyroïdie. On peut se demander, dans ce cas particulier, si ce ne sont pas précisément les troubles thyroïdiens qui ont été primitifs, de façon qu'ils ont été la cause directe des troubles ovariens, la dépendance des glandes génitales du fonctionnement de la thyroïde nous étant connue. Une raison de plus pour interpréter ainsi l'enchaînement des faits réside dans des résultats opothérapiques. Or, le traitement thyroïdien a été capable d'améliorer les troubles ovariens, au point qu'il a fait réapparaître la menstruation.

Le problème est loin d'être résolu, et la valeur des troubles d'insuffisance ovarienne, comme symptôme précoce de l'acromégalie, est un point qui appelle de nouvelles recherches.

A côté des altérations de l'appareil endocrinien, nous remarquons que, chez notre malade, le système exocrinien n'est pas épargné. En effet, les reins sont assez profondément touchés pour que notre attention s'arrête sur leurs troubles.

CHAPITRE II

TROUBLES EXOCRINIENS

Reins. — Les altérations des reins au cours de l'acromégalie sont relativement fréquentes. En 1893, Claus et Van den Stireht (16) ont signalé dans l'acromégalie une néphrite chronique parenchymateuse, avec sclérose modérée du tissu interstitiel. Egalement Duchesneau (24) a trouvé, à l'autopsie d'un cas, des lésions dégénératives de l'épithélium des tubes contournés.

Dans notre cas, les choses sont différentes et paraissent être plus complexes. En effet, l'examen des fonctions rénales nous suggère l'idée de son insuffisance à un degré tel que nous avons droit de poser le diagnostic de la néphrite chronique interstitielle. Dans l'histoire de notre malade, nous ne voyons aucune poussée, même légère, de néphrite aiguë, ni aucune affection que l'on pourrait rendre responsable des lésions rénales actuelles.

L'examen des urines ne nous décèle pas la présence de l'albumine. Mais l'examen du sang, par contre, nous prouve que le filtre rénal ne se comporte pas d'une façon physiologique envers les corps qu'il a pour rôle d'éliminer de l'organisme. Ainsi l'urée sanguine est 0,63 par litre, donc bien

au-dessus de la teneur normale (0,15-0,20) de celui-ci dans le sang; et la constante d'Ambard est 0,105. Donc l'azotémie quoique relativement légère ne fait pas de doute. Etant donné l'absence d'albumine et la rétention uréïque, on peut conclure que la lésion rénale, qui est le substratum de cette perturbation fonctionnelle, serait plutôt de nature interstitielle qu'épithéliale, et consisterait en une sclérose plus ou moins généralisée du tissu conjonctif interstitiel. Cette sclérose déterminerait une diminution de la perméabilité rénale, d'où l'insuffisance fonctionnelle de celui-ci.

L'examen de l'élimination des chlorures n'a pu être fait; mais on peut tout de même penser à une légère déficience de l'élimination de ces corps, puisque l'observation de notre malade signale des œdèmes malléolaires passagers.

La néphrite interstitielle, quoique certaine, est peu avancée. L'azotémie et autres troubles d'insuffisance rénale sont peu accentués pour retentir profondément sur les autres fonctions organiques et sur l'état général de la malade.

Pour ces raisons, nous ne voyons pas les symptômes classiques du brightisme, ni les gros œdèmes, ni les troubles cardiaques (grosse hypertrophie avec bruit de galop et retentissement du second bruit), ni les troubles oculaires, ni l'asthénie, ni l'anoréxie, etc. Même les petits signes du brightisme de Dieulafoy sont en défaut. Disons quen ous ne pouvons pas attribuer une grande importance ni une grande valeur à la cryesthésie et au prurit qu'accuse notre malade, étant donné qu'ils n'ont rien de caractéristique et qu'on peut les rattacher à d'autres troubles, comme le diabète.

Mais, d'autre part, nous pouvons nous demander si

quelques symptômes, reconnus comme d'origine endocrinienne, ne renferment pas un élément rénal, surtout en ce qui concerne l'hypertension de la polyurie.

Nous avons suffisamment parlé de la nature complexe de l'hypertension, que nous avons rattachée au dysfonctionnement hypophysaire et surrénalien. Or, nous pouvons penser, en présence d'une telle lésion rénale qui s'accompagne toujours d'un état hypertensif, qu'une part revient à cette lésion ; quant à la polyurie, elle pourrait également avoir, toujours partiellement, une origine rénale, quoique l'hyperglycémie et le diabète impliquent son existence.

Nous ne parlons pas du rôle rénal dans la glycosurie, quoique plusieurs auteurs (Lépine) décrivent des glycosuries d'origine rénale, surtout au cours des néphrites chroniques (Roger), puisque ces cas ne sont que des raretés. Nous laisserons de même de côté l'hypertrophie du cœur, qui pourrait avoir aussi une origine rénale à côté de son origine surrénale probable.

En résumé, le syndrome de l'insuffisance rénale, si peu accentué et si incomplet qu'il soit, se surajoute au syndrome endocrinien, en exagérant et en compliquant quelques troubles de leur origine. Nous examinerons, dans la troisième partie, la pathogénie probable de ces lésions rénales.

TROISIÈME PARTIE

Étude pathogénique

Si nous résumons l'analyse de la symptomatologie complexe de notre malade, nous constaterons plusieurs faits. D'abord nous ne nous trouvons pas en présence d'une acromégalie simple, résultant de la lésion d'un seul lobe hypophysaire. Au cours de cette analyse, nous croyons avoir assez mis en évidence les altérations de toute la partie de la glande et de son lobe antérieur dans le même sens de l'hyperactivité : la glycosurie, l'hypertension artérielle, probablement encore les troubles génitaux, le prouvent suffisamment. Mais, à ce syndrome hypophysaire principal et, tout porte à le croire, primitif, se surajoute une série de troubles plus ou moins accusés cliniquement et plus ou moins graves pour la vie de la malade, qui répondent à des altérations de tout le système endocrinien. Pour quelques éléments de ce système, les modifications pathologiques ont été directement constatables au moyen de recherches simples ou plus ou moins détournées; pour d'autres, leur siège anatomique ne les rendant pas accessibles, nous nous sommes basés sur des symptômes suffisamment caractéristiques pour pouvoir admettre leur altération. Ainsi, comme nous l'avons vu, la grosse hypertension ne peut être expliquée que par l'intervention des surrénales; la forte glycosurie, malgré les troubles manifestes du lobe postérieur de l'hypophyse, doit être, pour

une part, attribuée à une lésion mal déterminée du pancréas; les modifications de l'habitus, d'accord avec la régression des caractères sexuels secondaires et l'aménorrhée, sont sans aucun doute d'origine ovarienne.

Si on ajoute encore les lésions rénales, on se rend compte que la symptomatologie se trouve encore plus compliquée.

Le syndrome acromégalique, en s'enchaînant ainsi aux autres syndromes endocriniens, venus, non pour masquer le syndrome principal, mais pour le compliquer, nous autorise à concevoir que l'acromégalie, dans notre cas, n'est qu'une partie d'un syndrome plus complexe, polyglandulaire traduisant l'altération anatomique ou fonctionnelle de tout l'appareil endocrinien. Or, il est évident qu'il faut nécessairement invoquer l'idée de syndrome pluriglandulaire. Sourstel (78) dans sa thèse a défini celui-ci comme un syndrome anatomo-clinique caractérisé par la coexistence, au moment où on examine le malade, des symptômes variés qu'il est classique de rattacher à une viciation de la fonction des glandes vasculaires sanguines. Notre cas correspond complètement à la présente définition.

Des cas de syndrome polyglandulaire, au cours de l'acromégalie, ont été publiés à plusieurs reprises. Nous les avons déjà signalés au cours de ce travail; il nous suffira de les rappeler. Par exemple, le cas de H. Claude (13, 15), avec lésions d'hyperplasie de l'hypophyse, de la thyroïde et des surrénales, constatées à la nécropsie, et troubles de l'hyperactivité des mêmes glandes.

Un autre cas semblable est celui de G. Ballet et Lavastine (3). Un exemple très intéressant de syndrome polyglandulaire, d'un genre assez différent des précédents, est

celui que nous trouvons dans l'observation déjà citée de Caussimont (10 *bis*). Il s'agit d'une acromégalie à symptomatologie complète, ayant débuté par les troubles ovariens (dysménorrhée et aménorrhée). Ce syndrome acromégalique classique présente ce point particulier que la selle turcique paraît être absolument normale et les troubles oculaires en défaut. Ces deux points excluent nettement l'hyperplasie hypophysaire de quelque importance. Mais, à côté de ce syndrome, une série d'autres troubles, qui relèvent du dysfonctionnement des différentes glandes endocrines sont bien caractérisés. Ils se résument, comme nous l'avons dit, en syndrome d'insuffisance thyroïdienne et ovarienne. D'autres glandes, comme la surrénale, le pancréas, paraissent être exemptes de toute lésion. Le thymus, par contre, est en hypertrophie légère.

Les altérations du système endocrinien, dans notre cas, peuvent être donc de nature anatomique, c'est-à-dire organique ou bien fonctionnelle. Nous nous proposons maintenant d'envisager séparément la possibilité de ces deux ordres d'altérations et la part qui pourrait, le cas échéant, revenir à chacune d'elles.

CHAPITRE Ier

POSSIBILITÉ DES ALTÉRATIONS ANATOMIQUES DU SYSTÈME ENDOCRINIEN.

En effet, plusieurs cas de ce genre ont été publiés. Nous n'en citerons que deux, qui nous ont paru les plus typiques. Dans un cas, P. Ballet et Lavastine ont décrit, chez une

acromégalique, une hypertrophie hypophysaire, glandulaire (adénomateuse), une hypertropie de la thyroïde et des formations adénomateuses dans les surrénales. Or. en résumé, les altérations du système endocrinien ont été caractérisées par une hyperplasie glandulaire du même type. Donc, il s'agit nettement d'une polyadénomatose endocrinienne généralisée. L'autre cas, encore plus démonstratif, est de Claude et Baudoin (15). Ces derniers relatent l'autopsie d'une femme acromégalique depuis 26 ans. Cette malade a présenté pendant la vie des symptômes typiques d'acromégalie, avec les signes de tumeur hypophysaire. D'autre part, les symptômes de basedowisme ont été au complet, et enfin, une grande hypertension avec hypertrophie cardiaque, retentissement du second bruit (en dehors de toute lésion rénale) ont permis de diagnostiquer le syndrome d'hyperfonctionnement surrénalien. Or, à l'autopsie, on a trouvé que la volumineuse tumeur hypophysaire a été de nature adénomateuse, avec prédominence des cellules éosinophiles, sans la moindre réaction inflammatoire ou dégénérescence sarcomateuse, ce qui a confirmé qu'il ne s'agissait que d'une hyperplasie adénomateuse simple. Du côté du corps thyroïde et des parathyroïdes, le même processus adénomateux a pu être constaté avec une grande richesse de la matière colloïde. Enfin, pour les surrénales, moyennement hypertrophiées, les coustatations ont été analogues aux précédentes, c'est-à-dire prolifération de l'élément glandulaire de deux parties de l'organe, avec petits nodules adénomateux disséminés dans la moelle surrénale.

Donc, il s'agit encore d'une poly-adénomatose qui touche un grand nombre d'éléments endocriniens, presque avec

une égale intensité. Ces lésions multiples ont engendré cliniquement un syndrome polyglandulaire dans lequel figurent, à côté de l'acromégalie, le syndrome basedowien et le syndrome de l'hyperépinéphrie. On a raison de dire que, dans ce cas, l'acromégalie n'est qu'une partie d'un syndrome pluriglandulaire. Cette identité anatomique des lésions, en engendrant cliniquement les mêmes types de troubles fonctionnels, c'est-à-dire le type des troubles d'hyperfonctionnement, permet de penser à une étiologie et à une pathogénie commune, sinon identique, des altérations de ces organes. En effet, l'influence d'une cause morbide inconnue et obscure ou bien un état particulier de nutrition — pour nous arrêter là avec les hypothèses — seraient-ils capables de déterminer une hypertrophie réactionnelle de plusieurs glandes endocrines, qui aboutirait finalement à la richesse symptomatique d'un syndrome polyglandulaire? D'autre part, pourrait-on invoquer, pour expliquer la polyadénomatose, la notion bien connue de la synergie fonctionnelle entre les différentes glandes endocrines, en vertu de laquelle l'hypertrophie de l'une conditionnerait l'hypertrophie des autres? En réalité, la possibilité d'une telle pathogénie n'est pas à exclure d'emblée. Nombreuses sont les expériences qui confirment sa réalité. Tout de même, il ne faut pas omettre que les faits opposés sont également fréquents, en ce sens que l'hypertrophie d'un même organe endocrinien peut être accompagnée, suivant le cas, de l'hyperplasie ou de l'hypoplasie des autres. Par exemple, au cours de l'acromégalie, la thyroïde peut être hypertrophiée, mais aussi atrophiée. Donc il est nécessaire de faire quelques réserves et de dire que les relations interglandulaires ne sont pas toujours orientées dans le

même sens. Allons plus loin. On a beaucoup parlé de l'action vicariante, mais ceci ne nous arrêtera pas longtemps, étant donné qu'une telle interrelation ne peut être envisagée dans la polyadénomatose. En effet, cette action vicariante nécessite la déficience d'une glande endocrine qui serait par suite suppléée dans son action par l'hyperactivité des autres. Or la notion de polyadénomatose généralisée exclut déjà l'existence d'une déficience glandulaire quelconque.

Faut-il s'arrêter plus longtemps à l'hypothèse qui se base sur l'action antitoxique des glandes à secrétion interne, et particulièrement des surrénales, thyroïde et hypophyse, et supposer qu'une certaine intoxication de l'organisme serait capable de déterminer l'hypertrophie de ces glandes? Mais, d'une part, cette action antitoxique n'est pas nettement démontrée pour chacune d'elles et, d'autre part, une telle intoxication est loin d'être toujours évidente.

Or, toutes ces hypothèses ne sont pas capables de nous fournir une explication quelque peu plausible du *primum-movens* pour ainsi dire et de la cause intime qui serait susceptible d'engendrer une polyadénomatose généralisée du système endocrinien.

Si nous nous adressons maintenant à notre cas, et si nous essayons d'envisager la possibilité d'une telle polyadénomatose, quelque soit sa cause dans les troubles de l'appareil endocrinien, nous nous rendrons facilement compte que notre cas ne présente pas d'abord l'uniformité et l'unicité des troubles qui accompagnent cette polyadénomatose comme dans les deux cas précédemment cités. En réalité, à ne juger que d'après les troubles fonctionnels,

étant donné l'impossibilité d'accéder à quelques-unes de ces glandes touchées, nous voyons qu'à côté des troubles qui ont manifestement le type hyper (comme pour l'hypophyse, la thyroïde, le thymus, les surrénales), il y en a aussi du type hypo, ce qui est déjà en opposition évidente avec la notion d'une hyperplasie généralisée de la polyadénomatose.

Prenons, pour la démonstration de ces faits, le cas de glycosurie de notre malade. Nous avons assez longuement parlé de sa nature complexe. Il nous suffira de rappeler qu'elle est, d'une part, d'origine hypophysaire, et de l'autre, pancréatique (en laissant de côté l'hypothèse du rôle surrénalien dans sa genèse, qui est assez problématique). Nous savons que l'hypophyse est responsable, pour une partie, de cette glycosurie par l'hyperplasie organique et l'hyperactivité fonctionnelle, probablement de son lobe postérieur, et qu'au pancréas revient une partie, par suite de l'insuffisance fonctionnelle de sa sécrétion interne.

D'autre part, à côté des signes d'hyperactivité hypophysaire, thyroïdienne, surrénalienne, de l'augmentation de volume du thymus, nous avons trouvé des raisons suffisantes pour admettre l'insuffisance ovarienne. Donc, la nature antagoniste de ces troubles nous fait encore écarter la possibilité d'une polyadénomatose généralisée à tout l'appareil endocrinien.

Etant donnée la coïncidence des troubles du type hyper avec des troubles du type hypo, une autre hypothèse est à envisager : c'est celle qui consiste dans la possibilité des troubles fonctionnels d'un groupe glandulaire, physiologiquement antagoniste du groupe primitivement lésé.

CHAPITRE II

POSSIBILITÉ DES ALTÉRATIONS FONCTIONNELLES DU GROUPE ANTAGONISTE

En admettant la possibilité d'une polyadénomatose, sinon généralisée sur tous les éléments endocriniens, au moins étendue à quelques-uns, tels que sur l'hypophyse (augmentation du volume de la selle turcique, syndrome acromégalique, glycosurie, etc.), sur le corps thyroïde (hypertrophie du type parenchymateux), sur le thymus (l'augmentation de volume constatée radiographiquement). et sur les surrénales (hypertension, troubles cardiaques), nous pouvons nous demander si cette hypertrophie organique, suivie d'hyperactivité fonctionnelle (sauf pour la thyroïde) ne serait pas capable de retentir sur quelques organes endocriniens, en provoquant des troubles, sinon dans leur constitution anatomique, au moins dans leur fonctionnement physiologique.

En supposant qu'entre les deux groupes glandulaires existe physiologiquement une relation d'inhibition réciproque, il serait facile de comprendre que l'hypertrophie et l'hyperactivité d'un groupe par exagération de son action inhibitrice normale sur l'autre groupe, aboutit nécessairement à une insuffisance fonctionnelle plus ou moins accusée de ce dernier. Cette hypothèse est, en effet, séduisante, et elle a tenté déjà beaucoup d'esprits qui ont tâché de résoudre de nombreux problèmes endocriniens. Rappelons, à titre de mémoire seulement, que l'école viennoise (Eppinger, Valta, Ruddinger), a fondé une théorie pluri-

glandulaire de quelques diabètes, en se basant sur l'antagonisme dit physiologique des glandes à sécrétion interne.

En réalité, tout devient simple et logique une fois qu'on a admis cet antagonisme physiologique. Dans notre cas, par exemple, l'hyperactivité d'un groupe, en vertu de ce fait, conditionnerait l'hyperactivité de l'autre. Mais quand il s'agit de démontrer la réalité de cet antagonisme, on se trouve assez embarrassé, et comme désorienté, dans le labyrinthe des expériences et des observations, si fréquemment contradictoires.

En effet, les preuves de l'interrelation humorale glandulaire sont indiscutables ; nous l'avons démontré à plusieurs reprises. En ce qui concerne leur synergie, leur solidarité, leur réaction dans le même sens dynamique, — devant une cause morbide qui agit sur l'une d'elles — nous en avons signalé plusieurs exemples. Qu'il nous suffise de rappeler les relations de l'hypophyse, du corps thyroïde et du thymus d'une part, et des glandes génitales de l'autre. Mais les faits de solidarité, de « corrélation fonctionnelle humorale » (Gley) [34] sont relativement faciles à mettre en évidence. Il est beaucup plus difficile de le faire en ce qui concerne leur antagonisme.

Mais c'est dans les fonctions par lesquelles les glandes à sécrétion interne régissent la glycérine physiologique et le métabolisme des hydrates de carbone que cet antagonisme paraît être le plus manifeste. En effet, quelques expériences et quelques constatations histologiques attirent l'attention sur l'antagonisme possible entre l'hypophyse, le corps thyroïde et les glandes surrénales d'une part, et le pancréas d'autre part, dans le maintien de l'équilibre glycémique. Les observations qui visent surtout les rela-

tions réciproques entre l'hypophyse et le pancréas sont peu nombreuses et très incomplètes. Par exemple, Cushing (71) a montré que l'ablation du pancréas est suivie d'une augmentation de la substance colloïde du lobe postérieur de l'hypophyse, dont l'hyperactivité, comme nous l'avons vu, est rendue responsable dans quelques glycosuries. Donc, la suppression du pancréas aurait eu pour résultat l'hyperactivité du lobe postérieur, sur lequel ne s'exercerait plus l'influence frénatrice du pancréas. Ces faits n'ont pas été confirmés par des constatations inverses, c'est-à-dire l'hyperactivité pancréatique à la suite d'insuffisance hypophysaire. Quant aux relations entre la thyroïde et le pancréas, les faits suivants ont été observés : il est connu que les troubles de l'hypothyroïdie sont accompagnés de l'élévation notable du taux d'assimilation des sucres et qu'au cours de l'hyperthyroïdie, le taux est très abaissé. D'autre part, les expériences de Lorand (75), que nous allons résumer, démontrent, jusqu'à un certain point, que ces troubles métaboliques se feraient, en partie au moins, par l'intermédiaire du pancréas qui, dans le premier cas (hypothyroïdie), ne serait pas inhibé par l'activité normale du corps thyroïde, et dans le second (hyperthyroïdie), au contraire, l'action frénatrice de ce dernier serait exagérée.

Or, Lorand a montré que la dépancréatisation augmente la quantité de la colloïde thyroïdienne, ce qui serait une raison de supposer une hyperactivité thyroïdienne dans ce cas. Remarquons que de cette constatation (empirique), on ne doit pas nécessairement conclure à une suppression du tonus antagoniste du pancréas. On peut admettre la possibilité d'une réaction antitonique, à la suite de l'intoxication de l'organisme par la dépancréatisation.

D'autre part, le même auteur a constaté une action semblable et réciproque qu'exerce le corps thyroïde sur le pancréas. En effet, il a constaté une hypertrophie du tissu insulaire du pancréas à la suite de la thyroïdectomie. Or, on est dans une certaine mesure autorisé à soupçonner, sinon à admettre, un antagonisme réciproque entre ces deux glandes à sécrétion interne, qui seraient dans leurs fonctions, frénatrices l'une pour l'autre.

En ce qui concerne les relations réciproques entre les glandes surrénales et le pancréas, on peut dire qu'il existe, sans qu'on ait réussi à donner des preuves décisives, un antagonisme surréno-pancréatique qui jouerait surtout un rôle important dans « le diabète surrénal ».

Parmi les expériences qui sont en faveur de cette manière de voir, citons par exemple l'expérience de Hueter et Waxemann (75), qui ont constaté que le badigeonnage du pancréas par la solution adrénalinique est suivi d'une glycosurie comparable à celle réalisée par l'extirpation du pancréas. D'autre part, la glycosurie adrénalinique expérimentale est neutralisée par l'injection d'extrait pancréatique. Cette expérience possède la même signification que celle de Gueljer (75), qui n'a pas réussi à produire la glycosurie par l'injection simultanée de l'adrénaline et de l'extrait de pancréas, comme si les deux extraits avaient des propriétés antagonistes. Donc, en réunissant et en rapprochant ces faits expérimentaux, on est tenté d'admettre une action antagoniste réciproque de ces deux organes.

Pour ces raisons, Schafer suppose que les altérations du corps thyroïde, du lobe postérieur de l'hypophyse et de la substance médullaire des surrénales ont une certaine influence sur les fonctions pancréatiques.

En partant de la conclusion de la possibilité d'un antagonisme physiologique dans le fonctionnement du système endocrinien, nous nous demandons si les altérations complexes de l'appareil endocrinien, dans notre cas, ne ressortissent pas d'un mécanisme pareil, c'est-à-dire si elles ne pourraient pas trouver une explication plausible dans l'existence de cet antagonisme.

Or, en concevant l'hypertrophie avec hyperactivité de la glande pituitaire, du corps thyroïde, des glandes surrénales et du thymus, comme l'expression d'une polyadénomatose à siège sans doute primitivement hypophysaire, et l'extension ultérieure sur les autres, peut-être en vertu d'une synergie fonctionnelle de ces organes, ne faut-il pas supposer que, grâce à l'antagonisme physiologique entre ces organes d'une part et le pancréas de l'autre, l'hyperactivité des premiers ait conditionné et abouti à la diminution de l'activité, donc à l'insuffisance fonctionnelle de l'autre?

Il est difficile d'apporter des preuves probantes à cette hypothèse, qui expliquerait cependant, pour une large part, la genèse et la pathogénie des troubles complexes que présente le syndrome polyglandulaire que nous analysons. Mais, tout en admettant l'antagonisme, nous n'expliquons pas encore sa nature intime, qui nous reste mystérieuse. Est-il purement humoral, direct, ou se fait-il par l'intermédiaire du système nerveux, et est-il, dans ce cas, neuro-glandulaire? Nous reprendrons cette question au cours de la partie suivante.

Remarquons, d'autre part, que, si cette théorie s'adapte bien avec la nature antagoniste des lésions hypophysaire, thyroïdienne, surrénale d'une part, et pancréatique d'autre

part, il n'en est pas de même pour les premières glandes et l'ovaire qui ont prouvé en maintes occasions leur synergie et leur antagonisme fonctionnel. Nous devons reconnaître cette lacune.

Nous allons maintenant résumer les résultats auxquels nous sommes arrivés.

Nous avons vu que l'hypothèse de polyadénomatose endocrinienne ne saurait être acceptée, au moins *in integro*, quels que soient les faits cliniques qui la confirment. Or, si on admet que les troubles du type hyper ont pour substratum anatomique une hyperplasie glandulaire, on est dans l'impossibilité de répondre par l'affirmative quand il s'agit des troubles du type hypo. En regardant de plus près, nous avons constaté que le groupe glandulaire à hypofonctionnement appartient à cette catégorie des glandes qui sont, comme tout le fait croire, en antagonisme physiologique avec le groupe hyperplasié dans le cas particulier. C'est alors que nous nous sommes demandé si la complexité des troubles ne relève pas, en partie au moins, de l'exagération d'un processus physiologique, en ce sens qu'un groupe glandulaire étant en hypertrophie et hyperactivité, pour des raisons d'ailleurs assez mal déterminées, le second, l'antagoniste naturel, se trouve à la suite nécessairement inhibé et, par conséquent, en hypoactivité fonctionnelle. Mais cet antagonisme, malgré les faits qui sont en sa faveur, est loin d'être évident et démontré. Et, s'il existe, est-on sûr qu'il est purement humoral et non neuro-humoral ? Nous nous apercevons comme le dit Hutinel, combien le terrain, des glandes à sécrétion interne est mouvant et combien il faut marcher avec prudence. Or, étant dans l'impossibilité de résoudre la question par

l'affirmative, nous n'étions nullement autorisé à le faire par la négative. Nous avons laissé le problème sans solution précise. Nous croyons devoir insister sur ce point qu'il faut envisager la possibilité de cette dernière hypothèse et tirer d'elle tout ce qu'elle peut nous donner, ce que nous allons faire ultérieurement.

Mais, pour approfondir dans les limites du possible les relations interglandulaires, comme toutes les relations inter-organiques, pour expliquer d'où peut provenir l'antagonisme dans un appareil organique, pour essayer, en se rapportant à notre cas de pénétrer un peu plus loin dans la nature et la substance des troubles complexes et antagonistes endocriniens et même exocriniens qu'il montre, n'y a-t-il pas lieu de penser à l'action de cet appareil si hautement différencié, pour pouvoir régulariser le fonctionnement des tissus simples et complexes en particulier, et de tous les tissus en totalité, en assurant dans leur action réciproque, stimulante et inhibitrice, une harmonie, un équilibre tant indispensables au fonctionnement et à la vie de tout l'organisme? Nous pensons au système nerveux et plus particulièrement au système nerveux appelé tour à tour autonome, végétatif, sympathique, dont le fonctionnement est si intimement lié à la vie des organes, qu'on l'a, avec raison, appelé encore système nerveux organique (37). Nous allons nous occuper de cette action dans la suivante et dernière partie de notre travail.

QUATRIÈME PARTIE

Action du sympathique

Notre but ne sera pas de parler de l'action du sympathique sur les organes, car cela dépasserait le cadre de ce travail. Nous nous bornerons, après quelques considérations d'ordre général qu'il est indispensable de rappeler, à examiner les relations entre le système nerveux organique et le système endocrinien, qui sont, comme nous essayerons de le montrer, si étroites, qu'on a réuni les deux systèmes en un seul, en l'appelant le *système neuro-glandulaire*. Le système nerveux sympathique est composé, en réalité, de deux systèmes à fonction antagoniste. D'une part, le système sympathique proprement dit ou le *sympathique thoraco-lombaire*, et, d'autre part, le *système parasympathique*, qui se trouve anatomiquement sur les deux extrémités craniale et pelvienne, de façon qu'on lui distingue deux segments : un cranien et l'autre pelvien. Cette division n'est pas purement topographique, mais encore embryologique et surtout physiologique. En effet, l'action du sympathique et l'action du para-sympathique sont diamétralement opposées. Un antagonisme physiologique existe entre eux; mais, dans les conditions normales, il en résulte un équilibre fonctionnel. Les tonus opposés se neutralisent. Cependant, si une cause morbide vient, soit exalter, soit paralyser la fonction de l'un d'eux, l'équilibre sera rompu, et différents syndromes cliniques en résulteront, essentiellement variables suivant leur siège

anatomique et suivant la répercussion sur les systèmes voisins. Dans tous les appareils de l'organisme, il semble que c'est le système endocrinien qui est le plus sensible au dysfonctionnement du sympathique. Il en est de même pour le sympathique par rapport aux altérations endocriniennes. Ainsi, les troubles du système endocrinien, surtout de quelques-uns de ses éléments qui accusent une parenté embryologique et physiologique particulière, sont aptes à rompre l'équilibre entre les deux systèmes organiques antagonistes, en provoquant une hypertonie de l'un ou une hypotonie de l'autre. Le caractère des relations neuro-glandulaires étant la réciprocité de l'action, l'enchevêtrement de l'action et de la réaction, peut être tel que, par suite de ce cercle vicieux, on est dans l'impossibilité de dire où est le trouble primitif, le *primum-movens*. Avant d'aborder la physiologie pathologique du système neuro-glandulaire, il serait utile de rappeler quelques notions générales sur l'action du système nerveux organique, sur les glandes à sécrétion interne et *vice versa*. Nous essaierons d'analyser ensuite le rôle du premier sur les fonctions rénales, quoique les connaissances dans cette question soient très incomplètes et toutes hypothétiques.

CHAPITRE Ier

PHYSIOLOGIE DU SYSTÈME NEURO-GLANDULAIRE

Nous examinerons d'abord les relations entre le système organique et l'hypophyse. Elles ont été particulièrement

étudiées par rapport à la fonction glycémique de ce dernier.

Cushing et Jacobson (8) ont montré que l'excitation du sympathique cervical provoque la glycosurie. On a attribué cette glycosurie à l'action de l'hypophyse. En effet, l'excitation du ganglion cervical supérieur (ganglion de Ribes), après la destruction ou la paralysie de tous les nerfs qui se trouvent au-dessous, surtout dans le territoire du splanchnique, est suivie de glycosurie. D'autre part, on a constaté que la piqûre du quatrième ventricule ne produit pas son effet glycosurique seulement par l'intermédiaire des surrénales, mais encore par celle de l'hypophyse, parce que la section de la moelle, au-dessus des splanchniques, n'empêche pas la glycosurie de se produire, tandis qu'elle n'a pas lieu après l'ablation du lobe postérieur de l'hypophyse. Toutes ces expériences tendent à démontrer que le sympathique est l'excitant physiologique de l'hypophyse, non seulement en rapport de sa fonction métabolique, mais de toutes autres, c'est-à-dire que la production d'autres hormones hypophysaires se trouvent sous la dépendance du sympathique.

L'action réciproque est plus difficile à mettre en évidence et plus sujette à caution; elle se base surtout sur l'action pharmacologique des extraits d'organe. On a démontré que l'action de l'extrait hypophysaire sur le sympathique n'est que partielle, tout en étant plus accentuée pour la partie lombaire du sympathique thoraco-lombaire (37).

En résumé, le sympathique serait stimulant pour l'hypophyse, et celle-ci, partiellement pour le sympathique.

L'action thyroïdienne serait également sous la dépendance directe du sympathique. Cannon (8) croit l'avoir démontré expérimentalement. La clinique nous montre,

d'autre part, que, dans les états d'hypertonie sympathique, l'activité et la sécrétion thyroïdienne peuvent être sensiblement augmentées pour aboutir même au syndrome d'hyperthyroïdie. Cependant il y a des faits qui paraissent démontrer que l'hormone thyroïdien sensibilise le sympathique. La production continue de cette hormone serait capable d'engendrer la plupart des syndromes qu'on observe dans le Basedow. Donc, comme dans le cas de l'hypophyse, le sympathique serait excitateur de la thyroïde, et celle-ci le serait autant pour le sympathique.

Mais ce sont les rapports qui réunissent le système nerveux sympathique et les organes chromaffines, en particulier les surrénales, qui sont les plus étroits et les plus intéressants. En effet, il existe une affinité et une association fonctionnelle singulière entre ces deux systèmes, aussi bien au point de vue phylogénétique, embryologique que physiologique. Nous avons eu, à plusieurs reprises, l'occasion de noter le rôle du sympathique sur la sécrétion surrénalienne. Nous croyons utile de le rappeler très succinctement. Sous l'influence de l'excitation des splanchniques, que cette excitation soit de nature physique, traumatique ou psychique, une plus grande quantité d'adrénaline est excrétée par les surrénales dans le sang. Les expériences qui le prouvent sont trop connues, pour qu'il soit nécessaire de le répéter. Cette décharge adrénalinique est la source de l'hyperadrénalinémie. D'autre part, rappelons que de nombreuses expériences tendent à démontrer que les effets glycosuriques de la piqûre du quatrième ventricule se produiraient par l'intermédiaire de cette hyperadrénalinémie expérimentale. Les conséquences de cet état sont très importantes. On les a surtout étudiées en se

basant sur les propriétés pharmacologiques de l'adrénaline. Or, ces propriétés sont nombreuses; la principale est celle qui concerne son action sur le sympathique. En effet, l'adrénaline est un sensibilisateur et un stimulant pour celui-ci. Remarquons que les hormones thyroïdien et hypophysaire possèdent encore cette action, mais, comme nous l'avons vu, à un moindre degré, et avec une électivité de beaucoup inférieure. L'adrénaline est une substance sympathicotonique pure. Son action sur le sympathique est plus complexe. Elle possède encore la propriété de suppléer le sympathique par ses fonctions qui sont, à peu de chose près, identiques à celles du sympathique; ainsi agit-elle sur le cœur, sur les vaisseaux, sur les glandes, comme le fait cette partie du système nerveux. Ces deux propriétés importantes de l'adrénaline, c'est-à-dire de sensibiliser et de stimuler d'une part et de suppléer de l'autre, ont amené Brown à dire que « aussi bien que nous avons les *vasa-vasorum* et les *nervi-nervorum*, nous pouvons de la même façon considérer l'action de l'adrénaline sur le sympathique comme *excitor excitorum* ». Mais la liste des actions de l'adrénaline n'est pas épuisée. Nous rappellerons son action sur le métabolisme des hydrates de carbone qu'elle paraît mobiliser en produisant l'hyperglycémie et la glycosurie. A titre de mémoire, nous signalerons encore qu'on lui attribue une certaine action sur la coagulation du sang (par la stimulation des fonctions hépatiques), et un pouvoir neutralisateur de la fatigue musculaire.

Une hyperadrénalinémie aurait des suites importantes. La stimulation du sympathique par son intermédiaire pourrait réaliser d'abord un état d'hypertonie sympathique qui retentirait sur d'autres éléments endocriniens,

en stimulant l'activité de quelques-uns (la thyroïde, l'hypophyse) et en inhibant celle des autres (pancréas); le même état agirait sur le cœur, les vaisseaux, les glandes, la musculature de l'intestin et les métabolismes des hydrates de carbone. Ce sont les troubles principaux que paraît entraîner l'hyperadrénalinémie. Ce qu'il faut signaler immédiatement, c'est que l'adrénaline n'agit pas dans les conditions physiologiques de l'existence d'une façon permanente. C'est seulement dans certaines conditions qu'elle entre en jeu, en particulier à l'occasion d'une stimulation exagérée des splanchniques (de nature mécanique, émotive, toxique), comme nous l'avons vu, et dans les conditions où un grand effort physiologique est à faire dans le domaine du sympathique, de façon que celui-ci ait besoin d'être soutenu, d'être suppléé dans ses fonctions. C'est dans ces conditions, paraît-il, que se ferait une hyperadrénalinémie par décharge abondante de cet hormone, pour que les fonctions du sympathique ne soient pas au-dessus de leur tâche. Il est clair que les surrénales et leur principe actif jouent un rôle important dans la physiologie du système nerveux de la vie organique. Nous verrons qu'il en est de même dans sa pathogénie.

Jusqu'à maintenant, nous avons envisagé les glandes endocrines, pour lesquelles le sympathique est le stimulant, sinon le nerf sécréteur. Nous avons constaté que ces glandes sont en même temps plus ou moins sympathicotoniques. Mais il n'en est pas ainsi pour toutes; quelques-unes, tel que le pancréas, paraissent avoir des relations différentes avec le système nerveux sympathique.

Nous avons dit déjà par quelles expériences et quelles déductions on est arrivé à conclure que le sympathique

est inhibiteur du pancréas. L'épreuve pharmacologique confirme cette conception. En effet, l'extrait de l'organe se montre comme para-sympathico-tonique, ce qui veut dire qu'il y a des rapports différents entre le pancréas et le para-sympathique. Or, en partant de l'antagonisme physiologique entre le système sympathique proprement dit et le para-sympathique, on a assez de raisons pour penser à une action inhibitrice du sympathique vis-à-vis de cette glande. Pouvons-nous voir, dans cet antagonisme physiologique, l'origine de l'antagonisme fonctionnel entre les surrénales, la thyroïde et l'hypophyse d'une part, et le pancréas de l'autre? En effet, ces glandes, en excitant le sympathique, conditionnent-elles l'inhibition du pancréas? Nous ne saurions répondre à cette question.

Nous éviterons de parler de l'action du sympathique sur les autres glandes endocrines (génitales et thymus) et inversement, étant donné qu'il n'existe rien de précis en ce qui concerne les relations réciproques entre ces deux organes. Tout au plus, nous nous contenterons de signaler quelques faits qui donnent un peu de lumière entre le rapport de ce système et les glandes génitales, particulièrement l'ovaire. Par exemple, on a signalé, après la ménopause, l'apparition de quelques symptômes d'ordre sympathique, en dehors de tout état basedowien. D'autre part, on a noté que l'état d'hypertonie parasympathique s'accompagne d'une hyperactivité génitale. Tout ceci pourrait plaider jusqu'à un certain point pour un antagonisme entre le sympathique et les glandes ovariennes. Ces faits sont tellement peu caractéristiques, qu'il ne nous permettent pas de déduire quoi que ce soit.

En résumé, les glandes endocrines peuvent être divisées,

d'après leurs relations fonctionnelles avec le sympathique, en deux groupes. Dans le premier se trouvent la surrénale d'abord, ensuite la thyroïde et l'hypophyse. Ce sont surtout les surrénales qui sont sous la dépendance du sympathique, activant leur fonctionnement, et qui, d'autre part, paraissent les stimuler, ce qui les fait ranger dans la catégorie des *sympathico-toniques.* Dans le deuxième groupe, entre le pancréas et peut-être, avec toutes les réserves, les glandes génitales. Ces organes seraient inhibés par le même système nerveux, en même temps qu'ils paraissent, de leur côté, neutraliser le tonus sympathique, en étant des *parasympathico-toniques.*

Or, il est à déduire de là que les troubles endocriniens fonctionnels peuvent retentir puissamment sur le sympathique et le parasympathique, en perturbant leur action et en engendrant, au point de vue clinique, les syndromes plus ou moins complets de l'hypertonie sympathique et para-sympathique.

Pour illustrer ce processus pathologique, nous signalerons que le basedowisme possède un syndrome sympathique dans sa symptomatologie, et qu'un syndrome de même nature est observé dans l'hyperépinéphrie. L'importance de ces faits est onéreuse, et nous en reparlerons plus tard.

CHAPITRE II

ACTION DU SYMPATHIQUE SUR LES REINS

Si on essaie de pénétrer l'action du système nerveux organique sur les reins, on se trouve dans un chapitre peu étudié et même pauvre en hypothèses. Au point de

vue anatomique, on sait que le sympathique thoraco-abdominal fournit aux reins des fibres qui ont un relai dans le ganglion rénal annexé au plexus solaire. Au point de vue physiologique, on peut dire que l'action du sympathique sur les reins est très mal connue. On ignore si cette action se borne seulement aux processus d'ordre vaso-moteur ou bien s'ils sont encore d'ordre sécrétoire, soit dans le sens positif, soit dans le sens négatif. En partant du fait clinique qu'au cours d'hypertonie sympathique les urines sont diminuées et qu'elles sont, au contraire, très abondantes au cours de la parasympathicotonie et de l'hypotonie sympathique, pourrait-on conclure que le sympathique inhibe normalement l'excrétion urinaire en ce sens que l'hypertonie détermine une oligurie et l'hypotonie une polyurie par suppression de la fonction inhibitrice du sympathique? Une autre question se pose. Tout en admettant ce fait comme possible, quelle place faut-il donner aux phénomènes vaso-moteurs? Ne peut-on pas supposer que cette action oligurique et polyurique résulterait respectivement de la vaso-constriction et de la vaso-dilatation, et que la variation du débit sanguin conditionnerait la diurèse? Une objection est peut-être à faire : c'est que, d'une façon générale, les phénomènes circulatoires et sécrétoires jouissent d'une certaine indépendance, moins nette cependant au niveau du rein qu'au niveau d'autres glandes à sécrétion externe. De cette façon, il serait peut-être exagéré d'envisager seulement les phénomènes circulatoires dans les troubles du fonctionnement rénal qui résultent d'une viciation du tonus sympathique. Faut-il avoir recours encore aux fibres nerveuses qui seraient inhibitrices de la sécrétion rénale?

En tous cas, on peut supposer qu'un état d'hypertonie sympathique par la vaso-constriction permanente est capable, à la suite de la nutrition défectueuse, d'engendrer les modifications anatomiques du rein, et d'aboutir à la réaction du tissu conjonctif périvasculaire, interstitiel. Si cette réaction prend des proportions considérables, une néphrite interstitielle pourrait en résulter. En effet, chez notre malade nous constatons, comme nous l'avons vu, les signes certains de cette maladie. Sans voir nécessairement les rapports de cause à effet entre les troubles du sympathique et la sclérose rénale, et sans prétendre nullement que cette pathogénie soit toujours applicable dans les cas de néphrite interstitielle au cours de l'acromégalie, nous nous bornons à donner une explication possible de sa génèse, et nous lui attribuons seulement la valeur d'une hypothèse.

Nous avons essayé de mettre au point quelques faits concernant, d'une part, l'action complexe et réciproque du sympathique thoraco-lombaire et les glandes à sécrétion interne, d'autre part, la possibilité des répercussions des troubles du sympathique sur le fonctionnement rénal.

Pour pouvoir mieux analyser le rôle probable du sympathique dans la genèse des troubles profonds de notre cas particulier, nous croyons utile de passer en revue les principaux symptômes de deux syndromes sympathiques : le syndrome d'hypertonie sympathique et le syndrome d'hypertonie para-sympathique.

Dans le syndrome d'hypertonie para-sympathique, on signale (37) le ralentissement du pouls, la pâleur des téguments, la sudation abondante, l'exagération des sécrétions des muqueuses, le laryngo-spasme, le spasme bronchique,

l'hypermotilité et l'hypersécrétion gastro-intestinale, le myosis, l'exophtalmie, la polyurie. Rien que leur énumération nous permet d'éliminer la présence de ce syndrome chez notre malade.

Le syndrome d'hypertonie sympathique se traduit (37) par la tachycardie, le facies coloré, la peau sèche, la diminution des sécrétions muqueuses et digestives, l'hypertension artérielle, la mydriase, l'exophtalmie, l'oligurie, les troubles endocriniens. Rien ne permet d'affirmer d'une façon décisive la présence, dans notre cas, du syndrome décrit. Mais, quoique les symptômes d'importance primordiale fassent défaut chez notre malade, nous constatons, d'autre part, que le syndrome comprend les troubles endocriniens complexes.

Or, nous avons insisté sur la complexité des troubles endocriniens de notre cas, en montrant qu'ils consistaient principalement en hyperactivité hypophysaire et surrénalienne et en hypoactivité pancréatique et ovarienne. D'autre part, nous avons vu que le sympathique thoraco-abdominal serait justement stimulant pour celles des glandes qui sont en hyperactivité et inhibiteur pour celles qui sont en hypoactivité. En se basant sur cette coïncidence, sommes-nous en droit de conclure qu'il s'agit, dans le cas particulier, d'un syndrome d'hypertonie sympathique, sinon complet, au moins fruste, presque électivement localisé sur le système endocrinien, d'ailleurs le plus sensible à ces modifications pathologiques?

Mais, tout en l'admettant, étant donné que nous connaissons la réciprocité d'action qui est si caractéristique dans les relations neuro-glandulaires et qui détermine un

enchevêtrement de l'action et de la réaction, il nous est possible, à ce propos, d'émettre plusieurs hypothèses.

Nous écarterons tout de suite la possibilité que les troubles sympathiques aient été primitifs et qu'ils aient été capables à la suite d'altérer le fonctionnement des glandes à sécrétion interne, en les stimulant ou en les inhibant, suivant le cas. L'absence des symptômes sympathiques proprement dits, qui auraient pu nous suggérer l'idée d'une hypertonie nette, et ensuite l'existence de l'hypertrophie de la thyroïde sans hyperactivité (pour ne citer que ces deux faits), ne nous permettent nullement d'accepter une telle hypothèse, si plausible qu'elle soit. Tout de même, quelques auteurs prétendent que le syndrome sympathique peut être primitif et qu'il peut, par retentissement sur le système endocrinien, engendrer différents syndromes cliniques. Par exemple, c'est par l'intervention du sympathique qu'on a tendance d'expliquer le diabète sans aucune lésion endocrinienne et rénale. Or, dans ce cas, on croit que le *primum-movens* réside dans le sympathique qui, étant en hypertonie, stimule l'activité hypophysaire, thyroïdienne et surrénale, et inhibe celle du pancréas, soit directement, soit par l'intermédiaire de l'adrénaline. (En effet, d'après la théorie de Cannon, l'hyperactivité sympathique donnerait d'abord l'hypersurrénale; l'adrénaline en excès exciterait le sympathique et les autres glandes endocrines, thyroïde et hypophyse.) Un abaissement de la tolérance pour le sucre en résulte et une glycosurie s'ensuit.

Nous allons envisager une autre hypothèse. Nous avons discuté la valeur des troubles ovariens chez notre malade, surtout en rapport de leur précocité d'apparition. Nous avons vu également que la clinique nous enseigne la fré-

quence des troubles d'hypertonie sympathique après la ménopause, ce qui pourrait être expliqué par la possibilité que l'insuffisance ovarienne ferait éliminer le stimulus négatif (en supposant qu'il existe à côté du stimulus positif) qu'exercent normalement les ovaires sur le sympathique. Donc, par suite de l'insuffisance ovarienne, l'équilibre physiologique serait rompu au profit d'une hypertonie sympathique. Puisque, dans notre cas, les troubles d'insuffisance ovarienne ont été précoces, faut-il supposer, par analogie, que cette insuffisance ait pu déclencher une hypertonie sympathique, qu'on pourrait ensuite incriminer dans la genèse des troubles endocriniens, si complexes qu'ils soient? Mais ici, les mêmes objections s'imposent, comme pour la première hypothèse, parce que l'état d'hypertonie sympathique n'est pas suffisamment accentué, dans notre cas, pour qu'il puisse être accusé d'avoir engendré le dysfonctionnement profond du système endocrinien. On peut renouveler la même objection que tout à l'heure, en ce qui concerne les altérations thyroïdiennes.

Nous avons insisté sur le fait, chez notre malade, que l'acromégalie n'est qu'une partie, mais la principale, du syndrome endocrinien. Ce fait nous met sur la voie d'autres hypothèses que nous devons envisager. En laissant de côté les relations entre les troubles ovariens et hypophysaires, et ayant à l'esprit la nature sympathico-tonique des hormones hypophysaires (démontrée au point de vue pharmacologique seulement), sommes-nous autorisés à croire que l'hyperactivité de cette glande, cliniquement représentée par le syndrome acromégalique, ait pu être considérée comme responsable d'une hyperactivité sym-

pathique, qui aurait produit les altérations dont l'appareil endocrinien est le siège? Il est d'autant plus difficile de se rallier à cette hypothèse que les hormones hypophysaires ne présentent pas une telle électivité d'action vis-à-vis du sympathique thoraco-lombaire, pour qu'elles puissent produire un état d'hypertonie sympathique.

Ce qui nous paraît le plus logique à penser, c'est que l'hyperactivité hypophysaire (à part les relations entre l'hypophyse et l'ovaire), en vertu de la synergie glandulaire, donc par voie humorale exclusive, ait pu déterminer une hypertrophie du corps thyroïde, la non-involution et la reviviscence du thymus, l'hyperactivité, sinon l'hypertrophie des capsules surrénales. Ces altérations n'invoquent pas, dans leur genèse, l'intervention du système nerveux. Nous pensons, sans que nous puissions en donner des preuves probantes, que les troubles endocriniens, chez notre malade, peuvent être divisés, d'après la date de leur apparition, en deux périodes : la première, avant l'entrée en scène des troubles surrénaux, et la seconde, à partir de leur apparition.

La première période est caractérisée par des réactions à prédominance humorale, sinon purement humorale, qui expliqueraient les troubles du type hyper, concernant la thyroïde, le thymus, les surrénales. Mais aussitôt que l'hyperactivité surrénale s'est établie, les réactions seraient devenues neuro-glandulaires. L'hyperactivité surrénale, en produisant une hyperadrénalinémie, avec toutes ses conséquences immédiates et éloignées, en vertu des propriétés électives de l'adrénaline vis-à-vis du sympathique, aurait pu mettre en branle le sympathique. Ce trouble nouveau, peu perceptible cliniquement il est vrai, aurait-il été néan-

moins suffisant pour retentir sur l'appareil endocrinien (le pancréas) et même sur d'autres organes, en particulier sur le rein ? La clef du problème réside là ; mais il est difficile de l'avoir. Evidemment, la plupart des troubles pourraient être expliqués ainsi d'une façon satisfaisante, et en particulier les troubles du métabolisme des hydrates de carbone, par l'intervention du pancréas. Cette hypothèse, qui nous attire particulièrement, n'est pas sans fondement. En effet, l'hyperactivité surrénale, dans notre cas, est réelle ; les signes cliniques le prouvent assez ; nous savons qu'elle est capable, par l'intermédiaire de l'adrénalinémie antiphysiologique, d'engendrer un syndrome d'hypertonie sympathique. D'autre part, nous avons admis l'action inhibitrice du sympathique sur le pancréas. Or, l'hypertonie a pu inhiber ses fonctions endocriniennes, et la glycosurie en a été la conséquence. L'boservation précisément nous montre que son apparition s'est faite longtemps après les troubles hypophysaires, probablement seulement quand les troubles surrénaux ont été suffisamment prononcés pour pouvoir retentir sur le sympathique thoracolombaire.

Evidemment, les faits que nous venons d'énumérer ne sont pas de nature à résoudre définitivement le problème. C'est tout de même la conception qui nous a paru la plus acceptable et la plus plausible, tout en reconnaissant qu'elle est surtout basée sur des hypothèses. Nous espérons, toutefois, que l'avenir donnera des solutions plus précises.

***

Si nous résumons les résultats de notre analyse, nous verrons que, si la possibilité d'une polyadénomatose géné-

ralisée est en discordance avec la nature de tous nos troubles endocriniens, elle est tout de même à accepter partiellement, en ce qui concerne l'hypertrophie et l'hyperactivité de l'hypophyse, du corps thyroïde, du thymus, des surrénales. Quant à la possibilité des troubles fonctionnels du type hypo d'un groupe glandulaire qui est physiologiquement en antagonisme avec le groupe hypertrophié, nous rappelons qu'il faut l'envisager avec assez de réserve, si nous considérons les relations interglandulaires, dans ce cas, comme purement humorales. Mais cette hypothèse devient plus probable, quoique non certaine, si on y ajoute un élément nerveux, si on fait intervenir pour une large part un trouble d'innervation et de la tonicité du sympathique, sous l'influence de l'hyperactivité surrénale, le plus probablement.

Citons à l'appui de l'hypothèse de l'intervention du sympathique dans le dysfonctionnement de certaines glandes endocrines, l'éclosion de la maladie de Basedow sous l'influence de l'émotion (G. Etienne et Richard) [8]; (Berard, Babonneix et Celos, Baer, etc.) [73]. En effet, celle-ci, en stimulant les surrénales, aurait produit une décharge adrénalinique qui, en sensibilisant le sympathique, aurait stimulé l'activité du corps tyroïde qui, entré en hyperfonctionnement, aurait produit le syndrome basedowien. Egalement, quelques glycosuries passagères, observées pendant la guerre chez les soldats et chez les shockés, relèvent d'une pareille pathogénie : hypertonie sympathique, hypersécrétion hypophysaire, thyroïdienne, surrénale et inhibition pancréatique (Brown).

Or, il est possible que ce soit par un mécanisme double, neuro-glandulaire que s'installent et s'associent des

troubles de nature souvent antagoniste du système endocrinien, qui engendrent cliniquement des syndromes polyglandulaires complexes.

En effet, notre cas semble rentrer dans cette catégorie. Par sa complexité et par des syndromes neuro-glandulaires surajoutés au syndrome principal de l'acromégalie, il s'écarte notablement du syndrome acromégalique classique, décrit depuis une époque déjà lointaine.

CONCLUSIONS

I. — A côté des cas de syndrome acromégalique proprement dit, qui ne relèvent que de l'altération partielle ou totale de l'hypophyse seule, il existe des cas dans lesquels se trouvent associées au dysfonctionnement d'autres glandes à sécrétion interne. Ces cas méritent pleinement d'être classés dans les syndromes polyglandulaires.

II. — Il peut arriver que les troubles de l'appareil exocrinien, surtout rénaux, viennent se surajouter aux troubles endocriniens, en compliquant et en imprimant un cachet spécial au tableau symptomatique de la maladie. Ils paraissent même avoir une pathologie assez voisine de celle des troubles endocriniens.

III. — Le syndrome polyglandulaire peut être tellement complexe que sa genèse et sa nature provoquent des troubles d'innervation et de tonicité du sympathique, comme nous avons essayé de le mettre en évidence chez notre malade.

Vu :
Nancy, le 7 décembre 1920.
Le Président de la Thèse :
ÉTIENNE.

Vu :
Nancy, le 8 décembre 1920.
Le Doyen :
E. MEYER.

Vu et permis d'imprimer :
Nancy, le 9 décembre 1920.
Le Recteur de l'Académie :
Ch. ADAM,
MEMBRE DE L'INSTITUT.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

1. Arzoumanoff. — Un cas de gigantisme infantile avec acromégalie. *Encéphale*, 10 janvier 1912.
2. Asher. — Innervation des glandes à sécrétions internes et action des produits de sécrétion interne sur le système nerveux. *Presse médicale*, 30 mars 1912.
3. Ballet (G.) et Laignel-Levastine. — Un cas d'acromégalie avec lésions hyperplasiques du corps pituitaire, du corps thyroïde et des surrénales. *Nouvelle Iconographie de la Salpétrière*, mars 1905.
4. Ballet (G.) et Laignel-Levastine. — Un nouveau cas d'acromégalie sur l'autopsie. *Encéphale*, 10 janvier 1912.
5. Baumel et Margarot. — L'achondroplasie répond-elle à une insuffisance hypophysaire partielle? *Nouvelle Iconographie de la Salpétrière*, 1913.
6. Bertolotti. — Contribution à l'étude du gigantisme acromégalique infantile. *Nouvelle Iconographie de la Salpétrière*, janvier-février 1910.
7. Briquet. — Contribution à l'étude de l'acromégalie. *Presse médicale*, 11 septembre 1912.
8. Brown (W.-L.). — The rôle of the sympathetic nervous system in disease. *The Lancet*, avril, mai, juin 1919.
9. Burnier. — Tumeur hypophysaire avec arrêt de développement du squelette. (Nanisme hypophysaire.) *Presse médicale*, 25 novembre 1911.
10. Castro (Aloïzo). — Syndrome thyro, hypophyso-testiculaire. *Encéphale*, 1er novembre 1912.

10 *bis*. — Caussimont (J.). — Un cas d'insuffisance pluriglandulaire avec acromégalie. *Journal de Médecine de Bordeaux*, 10 septembre 1920.

11. Chauvet (S.). — Infantilisme hypophysaire. Maloine, éditeur, Paris, 1919.
12. Chauvet (S.). — Infantilisme hypophysaire. *Revue neurologique*, 1916.
13. Claude. — Syndrome d'hyperfonctionnement des glandes vasculaires sanguines chez des acromégaliques, *Société de Biologie*, 28 octobre 1905.
14. Claude et Gougerot. — Le syndrome d'insuffisance pluriglandulaire. Leur place en nosographie. *Revue de Médecine*, 1908.

15. Claude et Baudoin. — Etude histologique des glandes à sécrétion interne dans un cas d'acromégalie. *Société de Biologie*, 8 juillet 1911.

16. Claude et Baudoin. — Glycosurie hypophysaire chez l'homme. *Société de Biologie*, juin 1912.

17. Claude et Porak. — Action cardio-vasculaire des extraits hypophysaires. *Paris médical*, janvier 1914.

18. Claude et Baudoin. — Effets de quelques extraits hypophysaires. *Académie de Médecine*, 20 décembre 1919.

19. Claude, Baudoin et Porak. — Epreuve des extraits hypophysaires chez les basedowiens. *Société médicale des Hôpitaux*, 19 juin 1914.

20. Costa (S.). — Un cas d'insuffisance pluryglandulaire à étiologie probablement infectieuse. *Paris médical*, 1913.

21. Cushing. — Rapport sur le travail de Cushing aux sujets des rapports entre le diabète insipide et l'hypophyse. *Presse médicale*, août 1913.

22. Delille (A.). — Hypophyse et la médication hypophysaire. *Thèse* de Paris, 1908-1909.

23. Drouet. — L'épreuve de l'adrénaline et de l'hypophyse dans les syndromes endocriniens. *Thèse* de Nancy, 1920.

24. Duchesneau. — Contribution à l'étude anatomique et clinique de l'acromégalie et en particulier d'une forme amyotrophique. *Thèse* de Lyon, 1891-1892.

25. Etienne (G.). — Maladie de Basedow et addisonisme total. Syndrome polyglandulaire par dysthyroïdie et dyssurénalie. *Société médicale des Hôpitaux*, 24 juin 1910.

26. Etienne (G.) et Parisot (J.). — Action vasculaire des injections répétées d'hypophyse. Comparaison avec l'action de l'adrénaline. *Archives de Médecine expérimentale*, juillet 1908.

27. Etienne (G.). — Nouveau cas de maladie de Basedow et addisonisme. Syndrome polyglandulaire par dysthyroïdie et dyssurénalie. *Société de Médecine des Hôpitaux*, 9 juin 1916.

28. Etienne (G.) et Richard. — A propos d'un syndrome basedowien d'origine émotive, survenu chez un addisonien. *Société de Médecine de Nancy*, décembre 1918.

29. Etienne (G.) et Richard. — La pression artérielle et les émotions de guerre. Essai d'interprétation pathogénique. Extrait des comptes rendus de la *Société de Médecine de Nancy*, décembre 1918.

30. Etienne (G.) et Richard. — Glandes et émotions de bombardement. *Revue médicale de l'Est*, 1er octobre 1919.

30 *bis*. Etienne (G.) et Parisot (J.). — Athérome aortique et extrait d'hypophyse. *Société de Biologie*, 7 avril 1908.

31. Fleurot. — Relations entre le diabète insipide et l'hypophyse. *Thèse* de Paris, 1913-1914

32. Fournier. — Acromégalie et les troubles cardio-vasculaires. *Thèse* de Paris, 1896-1897.

33. Gley (E.). — Sécrétions internes. Ballière, édit., Paris 1914.

34. Gley (E.). — Quatre leçons sur les sécrétions internes. Ballière, édit., Paris 1920.

35. Goudal. — Contribution à l'étude du syndrome adiposo-génital d'origine hypophysaire chez l'adulte. *Thèse* de Paris 1918-1919.

36. Gouget. — Tolérance pour l'hydrate de carbone en rapport avec le lobe postérieur de l'hypophyse. *Presse médicale*, 7 août 1911.

37. Guillaume. — Le sympathique et les systèmes associés. Masson, édit., Paris 1920.

38. Grahault. — Syndrome hypophysaire adiposo-génital *Thèse* de Paris, 1909-10.

38 *bis*. — Houssey, Carulla, Romano. — Diabète insipide et hypophyse. *Société de Biologie*, 10 juin 1920.

39. Hutinel. — Synergie glandulaire. *Bulletin médical*, novembre, décembre 1917.

40. Hutinel. — Glandes endocrines et dystrophies osseuses. *Archives de Médecine des enfants*, octobre, novembre, décembre 1918.

41. Labbé (H.). — Diabète et acromégalie. *Paris médical*, 3 mai 1919.

42. Labbé et Langlois. — Acromégalie et le diabète. *Société médicale des Hôpitaux*, 7 mars 1919.

43. Launnois et Roy. — Glycosurie et Hypophyse. *Archives générales de Médecine*, mai 1903.

44. Launnois et Cléret. — Le syndrome hypophysaire adiposo-génital. *Gazette des Hôpitaux*, 13 et 16 janvier 1910.

45. Lemos Malogoes. — Gigantisme, infantilisme, acromégalie. *Nouvelle Iconographie de la Salpétrière*, 1911.

46. Leréboullet, Faure-Beaulieu et Vaucher. — Diabète insipide et infantilisme. *Nouvelle Iconographie de la Salpétrière*, 1913.

47. Lereboullet. — Diabète insipide et l'hypophyse. *Presse médicale*, 1919.

48. Lereboullet et Hutinel. — Sur deux cas de syndrome adiposo-génital d'origine hypophysaire chez l'adulte. *Paris médical*, 1919.

49. Lereboullet. — Opothérapie et diabète insipide. *Paris médical*, 1er novembre 1919.

50. Levi (Ettore). — Contribution à l'étude de l'infantilisme du type Lorain. *Nouvelle Iconographie de la Salpétrière*, 1908.

51. Levi. — Encore sur la question de l'infantilisme. *Nouvelle Iconographie de la Salpétrière*, 1910.

52. Linnoissier. — Glycémie et hyperglycémie. *Paris médical*, 1914.

53. Livon. — Effets de l'hypophysectomie partielle chez le chien (Adiposité hypophysaire expérimentale). *Société de Biologie*, 20 juin 1911.

54. Lucien et Parisot (J.). — Glandes surrénales et organes chromaffines, Paris 1913.

55. Lucien et Parisot (J.). — Variations pondérales de l'hypophyse consécutivement à la thyroïdectomie. *Société de Biologie*, 8 décembre 1908.

56. Lucien et Parisot (J.). — Variations pondérales consécutives à la thymectomie chez le lapin. *Société de Biologie*, 10 juillet 1908.

57. Lucien et Parisot (J.). — Hypertrophie de l'hypophyse dans quatre cas de goître. *Revue médicale de l'Est*, 25 mars 1908.

58. Lucien et Parisot (J.). — Influence de la thymectomie sur la croissance. *Revue médicale de l'Est*, 22 juillet 1908.

59. Lucien et Parisot. — Hypertrophie de l'hypophyse et cancer du corps thyroïde. *Revue médicale de l'Est*, 22 juillet 1908.

60. Maronnon et Pintos. — Lésion traumatique pure de l'hypophyse. Syndrome adiposo-génital et diabète insipide. *Nouvelle Iconographie de la Salpétrière*, 1916-1917.

61. Marie (Pierre). — Sur deux cas d'acromégalie. Hypertrophie singulière des extrémités supérieures, inférieures et céphalique. *Revue de Médecine*, 1886.

62. Mouriquand. — Syndrome adiposo-génital chez l'enfant. *Paris médical*, 6 décembre 1913.

63. Pagnier. — Diabète insipide et son origine hypophysaire. *Presse médicale*, 1919.

64. Porak. — Epreuve de l'hypophyse dans les maladies des glandes à sécrétion interne. *Thèse* de Paris, 1914-15.

65. Parhon et Laplosta. — Gigantisme avec polysarsie excessive. *Nouvelle Iconographie de la Salpétrière*, 1907.

66. Parisot (J.) et Harter. — Hypertrophie hypophysaire dans un cas de thyroïdectomie incomplète chez l'homme. *Revue médicale de l'Est*, 25 mars 1908.

67. Ramon, Carrié et A. Petit. — Syndrome sympathique. *Société médicale des Hôpitaux*, 21 décembre 1917.

68. Rénon, Delille et Monier-Vinard. — Syndrome polyglandulaire par dyshypophysie et par insuffisance thyro-testiculaire. *Société médicale des Hôpitaux*, février 1909.

69. Rénon et Delille. — Insuffisance thyro-ovarienne et hyperactivité hypophysaire (acromégalie). *Société médicale des Hôpitaux*, juin 1908.

70. Rénon et Delille. — Insuffisance thyro-ovarienne et hyperactivité hypophysaire. *Société médicale des Hôpitaux*, 9 juin 1911.

71. Romme. — De l'action de l'hypophyse sur les fonctions rénales. *Presse médicale*, 13 septembre 1917.

72. Roussy et Clunet. — Tumeurs du lobe antérieur de l'hypophyse. *Revue neurologique*, 15 septembre 1911.

73. Roussy et L. Cornil. — La maladie de Basedow et la guerre. *Presse médicale*, 28 octobre 1920.

74. Sainton (P.) et Rol (L.). — Contribution à l'étude des syndromes pluriglandulaires. Diabète juvénile (sucré), tumeur de l'hypophyse et l'infantilisme. *Revue neurologique*, 30 juin 1913.

75. Schafer (E.-A.). — Les glandes à sécrétion interne. Physiologie et physiopathogénie des glandes endocrines. Traduit par G. Laroche et G. Richard. Doin, édit., Paris, 1920.

76. Souques. — Acromégalie. in *Traité de Médecine* : Charcot, Bouchard, Brissaud.

77. Souques et Chauvet. — Infantilisme hypophysaire. *Nouvelle Iconographie de la Salpétrière*, 1913.

78. Sourdel. — Contribution à l'étude anatomique et clinique des syndromes polyglandulaires. *Thèse* de Paris, 1910-1911.

79. Souza-Leite. — De l'acromégalie. *Thèse* de Paris, 1890-1891.

80. O. de Souza et A. de Castro. — La dystrophie génito-glandulaire. *Revue neurologique*, octobre 1919.

TABLE DES MATIÈRES

Pages

AVANT-PROPOS v

INTRODUCTION 1

PREMIÈRE PARTIE

Troubles de nature hypophysaire 11

CHAPITRE Ier. — Troubles de déficience 13

1° Chez l'enfant 13

A) Nanisme hypophysaire 13

B) Infantilisme du type Lorain 17

2° Chez l'adulte 20

A) Syndromes relevant de l'hypopituitarisme postérieur 20

a) Sydrome adiposo-génital de Frœlich 20

b) Sydrome d'adipose douloureuse de Dercum 25

B) Les syndromes de l'insuffisance du lobe postérieur 26

c) Diabète insipide ou « Polyurie essentielle » 26

CHAPITRE II. — Troubles d'hyperfonctionnement 30

1° Chez l'enfant 30

Gigantisme 31

2° Chez l'adulte 34

Acromégalie 34

1° Glycosurie 40

2° Hypertension d'origine hypophysaire 44

DEUXIÈME PARTIE

Etude du syndrome polyglandulaire. Acromégalie complexe 47

Observation 47

CHAPITRE Ier. — Troubles endocriniens 50

1° Thyroïde 50

Pages

2° Surrénales 54
3° Thymus 57
4° Pancréas 57
a) Rôle du pancréas dans la glycémie 59
b) Rôle des capsules surrénales dans la glycémie 62
c) Rôle de l'hypophyse dans la glycémie 62
d) Rôle du système thyro-parathyroïdien dans la glycémie 63
e) Rôle du sympathique dans la glycémie 64
5° Ovaires 70

Chapitre II. — Troubles exocriniens 74
Reins 74

Troisième partie

Etude pathogénique 77

Chapitre Ier. — Possibilité des altérations anatomiques du système endocrinien 79

Chapitre II. — Possibilité des altérations fonctionnelles du groupe antagoniste 84

Quatrième partie

Action du sympathique 91

Chapitre Ier. — Physiologie du système neuro-glandulaire 92

Chapitre II. — Action du sympathique sur les reins 98

Conclusions 109

Index bibliographique 111

Imprimerie Nancéienne, 15, Rue de la Pépinière